

N° d'ordre :
66-237

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE NANCY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Jean-Pierre PETE
Ingénieur E.N.S.C. Strasbourg

Première Thèse

MECANISMES D'ACTION DES BASES SUR LES
p. TOLUENESULFONATES D'ALCOOLS TRITERPENIQUES

Deuxième Thèse

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 4 juin 1966 devant la Commission d'Examen :

MM.	X. DUVAL	Président
	J. LEVISALLES	Examineur
	G. OURISSON	"
	P. de MAYO	Membre invité

N° 655. — Stéréochimie.

XXI (*). — Réactions d'élimination - I,

par Jacques LEVISALLES et Jean-Pierre PÈTE (**).

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences 1, rue Grandville, Nancy
et Institut de Chimie, 1, rue Blaise-Pascal, Strasbourg.)

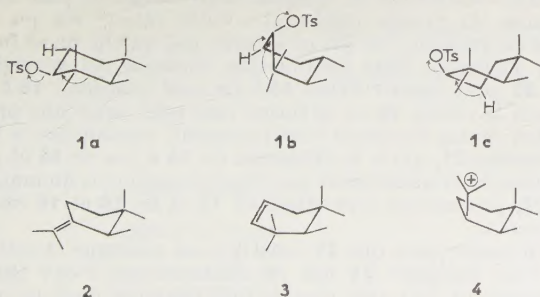
(Manuscrit reçu le 16.5.67.)

On décrit la nature et la composition des hydrocarbures obtenues lors du traitement des tosylates **5** et **6** par la collidine bouillante. Le tosylate **5** fournit les hydrocarbures **7** (3,5 %), **8** (9,5 %) **9** (53 %) et **10** (8 %). Le tosylate **6** fournit les hydrocarbures **7** (8 %), **10** (68 %), **28** (8 %) et **29** (16 %). L'importance des conformations *non chaise* est discutée.

Il est classique, dans l'étude des stéroïdes et des terpénoïdes polycycliques, d'opposer la solvolysé des tosylates dans les solvants protoniques à la réaction des mêmes tosylates dans les bases tertiaires (1). L'exemple le plus typique est celui des tosyloxy-3 β triterpènes **1**, dont la solvolysé dans l'acide acétique (2, 3) fournit essentiellement l'hydrocarbure de contraction du cycle A, **2**, alors que le traitement par la pyridine ou la *s*-collidine donne

principalement l'hydrocarbure d'élimination sans réarrangement **3** (4, 5). Si la formule **1a** explique sans difficulté la formation du carbocation **4** au cours de la solvolysé, carbocation qu'une déprotonation transforme en oléfine **2**, cette formule ne permet pas d'expliquer la formation dans les bases tertiaires de l'oléfine **3**.

En effet, la réaction **1** $\rightarrow$ **3** ne peut être une solvolysé pure et simple, car on attendrait alors, non pas **3**, mais **2**. Il faut donc que le mécanisme de la formation de **3** soit différent de celui de la formation de **2**. HUCKEL, TAPPE et LEGUTKE (6) ont, dès 1940, attiré l'attention sur les conséquences stéréochimiques des mécanismes d'élimination unimoléculaire et bimoléculaire. Le mécanisme unimoléculaire, qui passe par un carbocation (plus ou moins solvaté), n'a pas d'exigences géométriques très nettes. Par contre, le mécanisme bimoléculaire, qui fait intervenir la base dans l'état de transition, exige que les liaisons C—H et C—X, qui sont rompues, soient anti-parallèles (antipériplanaires) par rapport à la liaison simple, qui deviendra double dans le produit. Cette règle empirique a été vérifiée du point de vue cinétique (7), justifiée théoriquement (8) et constitue un des dogmes de la stéréochimie dynamique, au même titre que l'inversion de Walden pour la substitution nucléophile bimoléculaire (9). Il convient cependant de souligner qu'un certain nombre d'exceptions ont été mises en évidence depuis 1940 (10, 11),



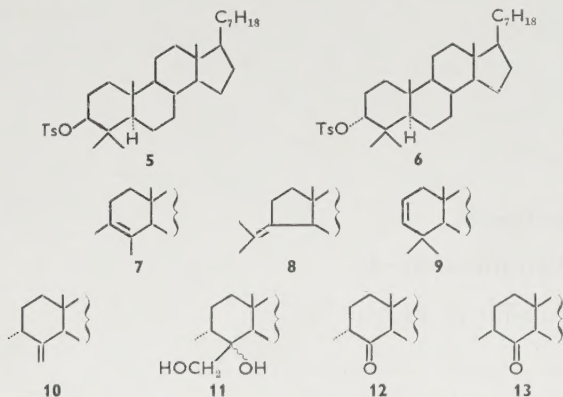
(*) Stéréochimie XX: réf. 37.

(**) Le travail présenté dans ce mémoire constitue une partie de la thèse de Jean-Pierre PÈTE (Nancy, 1966, n° 66-237).

sans qu'aucune explication satisfaisante ait été avancée pour rendre compte de ces anomalies (voir cependant réf. 8).

Comme la réaction de contraction de cycle $1 \rightarrow 2$ est une réaction unimoléculaire, il est logique de penser que la réaction $1 \rightarrow 3$ est une réaction bimoléculaire. Toutefois la conformation $1a$ du cycle A ne répond pas à la condition géométrique d'antiparallélisme des liaisons à rompre. Aussi a-t-il été suggéré par l'un d'entre nous (12), que la réaction passe par un état de transition dérivant des conformations bateau $1b$ ou $1c$ du cycle A, qui rendent effectivement antiparallèles les liaisons C—H et C—X.

Afin de vérifier cette suggestion, une étude a été entreprise de la réaction du tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **5** avec la *s*-collidine. Cette étude a porté sur la nature des produits, sur l'identité du proton en C—2 qui est arraché, et sur la cinétique de la réaction. Cette étude a été étendue, d'une part à l'épimère **6** de **5**, d'autre part à d'autres systèmes alcalins, et a fait l'objet de deux notes préliminaires (13, 14). Le présent mémoire rapporte l'isolement et la caractérisation des produits de la réaction de la *s*-collidine avec les tosylates **5** et **6**.



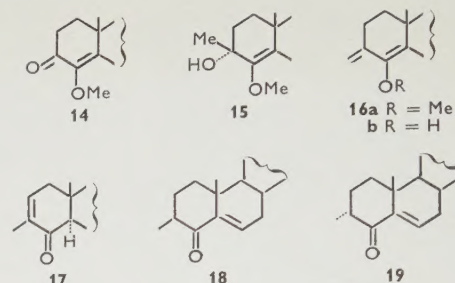
Réaction du tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **5**.

Traité par la collidine bouillante pendant 5 h, le tosylate **5** donne de façon pratiquement quantitative un mélange d'hydrocarbures dont la séparation n'a été possible que grâce à la technique alors toute récente (1962) de chromatographie sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent (15). On en tire quatre hydrocarbures, **7**, **8**, **9** et **10**. KOHEN et STEVENSON (16) ont obtenu, simultanément et indépendamment du présent travail, un mélange très analogue d'hydrocarbures, dans lequel ils ont caractérisé les oléfines **9** et **10**. Il a été possible dans le cas présent d'identifier les quatre oléfines.

Les hydrocarbures **7**, **8** et **9** (17, 18, 19 et 20) étaient déjà connus. La structure de **10** a été prouvée par KOHEN et STEVENSON (16) en le transformant en diol **11**, en coupant le diol **11** en aldéhyde formique et cétone **12** épimérisable en milieu alcalin en cétone **13**, dont la synthèse était faite à partir de la (5 α) cholestanone-4. Dans le présent travail, on a ozonisé **10**, et obtenu directement **13** (*) dont on a prouvé la structure par la synthèse suivante, différente de celle de KOHEN et STEVENSON.

La méthoxy-4 cholestène-4 one-3 **14** (21), traitée par l'iodure de méthyl-magnésium, donne un alcool apparemment homogène **15** que le chlorure de thionyle dans la pyridine déshydrate en un méthoxy-diène **16a** unique. Le méthoxydiène est aussi obtenu à partir de la cétone **14** au moyen du réactif de WITTIG (22). La configuration

en C-3 de l'alcool **15** est difficile à préciser. L'hydroxyle doit être quasi-équatorial, puisque l'hydroxyle est fortement lié au méthoxyle (ν —OH = 3 597 cm^{-1}) et que la déshydratation se fait vers l'extérieur du cycle (23), mais le cycle A de **15** peut adopter deux conformations *sofa* (24, 25) d'énergie apparemment équivalentes, et dans chacune de ces conformations, il est possible de mettre le groupe hydroxyle en position quasi-équatoriale. Comme l'examen d'un modèle montre que la face β de la cétone de départ **14** est plus dégagée que la face α , et que par conséquent l'attaque du réactif de GRIGNARD est plus facile par la face β , la configuration α de l'hydroxyle est suggérée, sans être pour autant prouvée.



En milieu acide le méthoxy-diène **16a** fournit un mélange de trois cétones. Au produit le moins polaire est attribuée la structure **17**, en raison de ses propriétés spectroscopiques (*cf.* partie expérimentale). Le dichroïsme circulaire (D.C.) négatif est en accord avec une jonction *trans* et non avec une jonction *cis* (26) des cycles A et B, comme l'est la position du signal donné en RMN par le groupe méthyle C—19 (0,81 ppm), qui est exactement celle que laissent attendre les règles de ZURCHER (27) pour une jonction *trans*, alors que la jonction *cis* laisserait attendre 1,16 ppm (28). Par surcroît, une jonction *cis* est improbable car elle placerait l'oxygène du carbonyl à 2,2 Å de l'hydrogène 7 α , ce qui est bien inférieur à la somme des rayons de van der Waals de ces deux atomes (2,6 Å) (29). Enfin, en milieu alcalin, la cétone **17** reste inchangée, ce qui indique bien qu'il s'agit de l'isomère le plus stable.

A la cétone la plus abondante et deuxième en polarité, est attribuée la structure **18** en raison de ses propriétés spectroscopiques (*cf.* partie expérimentale), notamment de la bande très intense à 1 625 cm^{-1} caractéristique des énonnes *cisoides* (30). A la cétone la moins polaire est attribuée la structure épimère **19**, pour les mêmes raisons, et également à cause de la mise à l'équilibre de **18** et de **19** en milieu alcalin, qui fournit un mélange de **10** : **3** de **18** et **19** respectivement : la cétone la plus stable **18** doit renfermer un groupe méthyle équatorial (*).

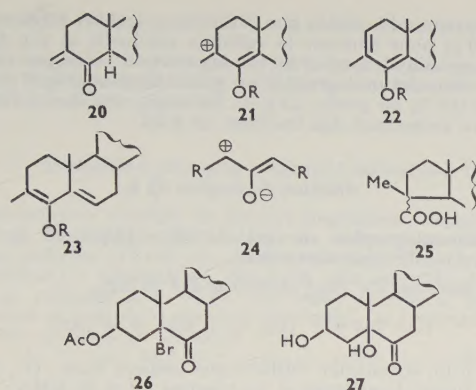
La formation de **17**, **18** et **19** lors de l'hydrolyse acide de **16a** mérite un commentaire. Le produit normalement attendu est la cétone **20** (ou son épimère en C-5), résultant de la protonation initiale du diène en C-5, où doit se trouver la densité électronique la plus forte, à cause du groupe méthoxyle. Cette cétone n'a pu être mise en évidence, ce qui ne signifie pas qu'elle ne se forme pas. Toutefois cette protonation *cinétique* est réversible, car **20** peut donner l'énol **16b** (le seul possible). **16b** (ou **16a** si la cétone **20** ne se forme pas) peut subir une protonation moins favorisée cinétiquement, conduisant à l'ion mésomère **21**, qui à la différence de **16b** (ou de **16a**) peut évoluer irréversiblement par déprotonation en donnant **22** et **23**, précurseurs immédiats de **17** et de **18** et **19** respectivement.

On remarquera que **21** constitue un analogue O-méthylé de l'ion dipolaire **24** mis en évidence par FORT (31) et COOKSON et NYE (32) comme intermédiaire dans la trans-

(*) L'hydrolyse de l'ozonide provoque vraisemblablement l'épimérisation de **12** qui se forme intermédiairement.

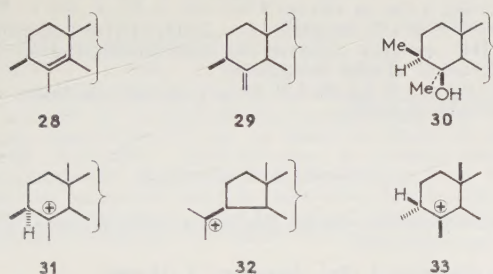
(*) Cela correspond à une différence d'énergie libre ΔG° de 0,7 kcal/mole.





position de FAVORSKY. On pouvait donc espérer obtenir des acides résultants d'une contraction de cycle (par exemple **25**) lors de la réaction. Malgré des recherches délibérées de telles substances, aucun acide n'a pu être mis en évidence. Cet échec n'est pas très surprenant si l'on tient compte de ce que par exemple le traitement de **26** par un hydroxyde (33) ne donne aucune contraction de cycle, mais une simple substitution en fournissant **27**.

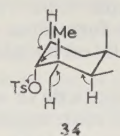
L'hydrogénation catalytique de **17** fournit la cétone **13**, identique au produit d'ozonolyse de **10**. Un modèle de **17** indique clairement que la face α est plus dégagée et que l'hydrogène doit saturer la double liaison en donnant la configuration 3β au groupe méthyle. Par ailleurs cette cétone est stable en milieu acide ou alcalin, ce qui indique qu'elle doit être l'épimère stable (groupe méthyle équatorial). Ceci est en accord avec les résultats de KOHEN et STEVENSON (16).



Réaction du tosyloxy-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **6**.

Ayant ainsi caractérisé les hydrocarbures dérivant de la réaction de **5** avec la collidine, on pouvait se demander ce qui se passerait avec l'épimère **6** à groupe tosyloxy axial et par conséquent dans lequel les liaisons C — H et C — O sont antiparallèles dans la conformation *chaise* du cycle A (cf. **34**). Le tableau I montre qu'il se forme encore quatre hydrocarbures, dont deux sont les hydrocarbures **7** et **9** mentionnés précédemment.

Le troisième hydrocarbure **28** était déjà connu (18). Il a été par ailleurs préparé par réaction de la cétone **13** avec l'iodure de méthyl-magnésium, qui donne surtout l'alcool **30**. La déshydratation de **30** par le chlorure de thionyle dans la pyridine fournit un mélange de **7** et de **28** qu'on peut séparer par chromatographie. La configuration de l'alcool **30** découle de la stéréochimie usuelle de ce type de déshydratation (34). La structure du quatrième hydrocarbure **29** découle de son ozonolyse, qui fournit la cétone **13**.



Discussion.

Bien qu'une discussion plus approfondie soit remise à un mémoire ultérieur, on peut déjà noter les points suivants.

La réaction du tosylate axial **6** n'est pas une simple élimination E_2 puisque apparaissent, à concurrence de 32 %, des produits de réarrangement **7**, **28** et **29** qui proviennent d'un carbocation intermédiaire **31**. Ce réarrangement est partiellement synchrone car la présence de **28** dans la réaction de **6**, et son absence dans la réaction de **5** indiquent que le proton en C-5 doit être arraché en même temps que migre le groupe méthyle 4β , ce qui est possible avec **6**, mais non avec **5** (cf. **34**). Le réarrangement avec élimination peut être synchrone pour la formation de **7**, car le proton équatorial en C-3 est mal placé pour un recouvrement avec l'orbitale vacante qui se développe en C-4. La formation de **9** paraît être parfaitement normale et ne pas appeler de commentaire.

TABLEAU I

Caractéristiques et proportions des hydrocarbures.

Substrat	Conditions expérimentales	Caractéristiques chromatographiques	Hydrocarbures					
			7	8	9	10	28	29
		R _F pour AgNO ₃ à 12,5 % sur SiO ₂ (16)	0,67	0,53	0,39	0,20		
		R _F pour AgNO ₃ à 10 % sur SiO ₂	0,90	0,65	0,50	0,25	0,65	0,25
			Rendements.					
5	Pyridine bouillante (Eb = 116 °C); 6 jours		13		50	37		
	Collidine bouillante (Eb = 170 °C); 5 h		3,5	9,5	53	8 (*)		
6	Collidine bouillante (Eb = 170 °C); 5 h		8		68		8	16

(*) Pourcentage calculé d'après le pourcentage de cétone **13** dans le mélange d'ozonolyse.

En réalité, on montrera dans le mémoire suivant que la formation de **9** n'est pas aussi simple qu'elle paraît, mais en tout état de cause, il est inutile de faire intervenir des conformations différentes de la conformation *chaise* **34**.

La réaction de **5** au contraire rend nécessaire l'intervention de conformations *non chaise*. Là encore la réaction n'est pas une simple élimination E_2 . Il apparaît des produits de réarrangement de deux types :

a) l'hydrocarbure **8** qui est le produit principal, lors de la solvolysé dans l'acide acétique par exemple, et qui se forme ici à concurrence de 10 % environ; il correspond à un réarrangement dans la conformation *chaise* (cf. **1 a**); mais là encore c'est un réarrangement avec élimination non-synchrone, où le carbocation **32** est un intermédiaire obligatoire, comme **31** pour la formation de **7** à partir de **6**;

b) les hydrocarbures **7** et **10** qui apparaissent à concurrence de 12 % environ, et qui sont nécessairement formés à partir de conformation *non chaise* (cf. **1 b**). Si la formation de **10** peut provenir d'un réarrangement avec élimination synchrone, la formation de **7** ne peut se faire dans ces conditions et le carbocation **33** est un intermédiaire obligatoire.

L'intervention importante de la conformation *non chaise* **1 b** dans les produits de réarrangement justifie la suggestion antérieure (12) que ce type de conformation peut jouer un rôle important dans la réaction d'élimination E_2 . On notera en passant que la conformation **1 c**, qui rend compte aussi de l'élimination donnant **9** est peu favorable à la migration de méthyle 4 α (les liaisons concernées ne sont pas antiparallèles). En fait, il est probable que la conformation *non chaise* concernée est relativement flexible et intermédiaire entre **1 b** et **1 c**.

Conclusion.

Le présent travail montre que la réaction de la collidine avec les tosylates **5** et **6** est complexe, parce que

a) l'élimination pure et simple est accompagnée de transpositions;

b) le tosylate **5** n'a pas d'homogénéité conformationnelle. Néanmoins lorsqu'il réagit l'importance prévue (12) de la conformation *non-chaise* de **5** est établie.

Ce travail a été rendu possible grâce à une allocation de Recherche à l'un d'entre nous (J.-P.P.). Les auteurs tiennent à remercier les Professeurs G. OURISSON et P. FEDERLIN (Strasbourg) dans les laboratoires desquels une partie du travail a été effectuée, Mlles A.-M. HENRY et M. MUNIER pour certaines mesures spectroscopiques, M. B. DIETRICH pour la préparation des produits de départ, et M. A. ABAD pour la répétition de certaines expériences.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Le procédé usuel d'isolement et la présentation des caractéristiques physiques des composés sont décrits dans les références 20 et 36. Sauf mention contraire, les dichroïsmes circulaires ont été enregistrés dans le dioxanne, et les points de fusion pris sur platine chauffante, sous microscope. Les déplacements chimiques en RMN sont exprimés en millionièmes par rapport au TMS pris comme référence. En UV les longueurs d'ondes sont exprimées en nm. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Élimination dans la collidine : méthode générale.

On dissout dans la collidine anhydre fraîchement distillée (10 ml) le tosyloxy-3 diméthyl-4,4 (5 α) cholestane (230 mg) et on chauffe à reflux sous azote pendant 5 h. On évapore sous vide la

collidine, reprend le résidu par l'éther de pétrole et filtre sur gel de silice (10 g) pour éliminer la collidine résiduelle et son tosylate. Le mélange d'hydrocarbures (160 mg environ), élué par l'éther de pétrole, est rechromatographié sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent (10 % en poids; 25 g de mélange). On élue à l'éther de pétrole en recueillant des fractions de 5 ml.

Réaction du tosylate 3 β **5**.

La chromatographie sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent fournit successivement :

1) Le diméthyl-3,4 (5 α) cholestène-3 **7** (6 mg).

$F = 106^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +1,4^\circ$ ($c = 0,69$)

identifié à un échantillon authentique préparé selon (18), par son point de fusion de mélange et ses spectres IR et de RMN.

[Litt. (18) : $F = 106^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +5^\circ$.]

2) Le diméthyl-4,4 5 (4:3) abéo (5 α) cholestène-3 (4). Isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestane **8**

$F = 98-99^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +18,5^\circ$ ($c = 0,65$)

identifié à un échantillon authentique préparé selon (17) par son point de fusion de mélange et ses spectres IR et de RMN.

[Litt. (5) : $F = 99-100^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +5^\circ$ (diox.).]

3) Le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 **9** (82 mg).

$F = 88-89^\circ\text{C}$; identifié à un produit authentique (20) par son point de fusion de mélange, et ses spectres IR et de RMN.

4) Le méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestane **10** accompagné d'un autre carbure (50 mg en tout). Par recrystallisation fractionnée dans l'acétone, on parvient à isoler un peu de carbure **10** pur :

$F = 126-129^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +58^\circ$ ($c = 1,9$).

[Litt. (16) : $F = 125-127^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +105^\circ$.]

IR : 3 085, 1 640 et 890 cm^{-1} .

RMN : 1 H à 4,72 (singulet : $\Gamma = 7\text{ Hz}$); 1 H à 4,44 (singulet : $\Gamma = 4\text{ Hz}$); groupes méthyles à 1,08 (doublet; $J = 7\text{ Hz}$); à 0,92-0,82-0,67 et 0,65 (singulets).

[Litt. (16) : 1 H à 4,70, 1 H à 4,40; groupes méthyles à 1,14-0,91-0,82-0,68 et 0,65.]

Réaction du tosylate 3 α **6**.

La chromatographie sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent fournit successivement :

1) Le diméthyl-3,4 (5 α) cholestène-3 **7** (16 mg).

$F = 106^\circ\text{C}$; identifié à un échantillon authentique préparé selon (18), par son point de fusion de mélange ($F = 105-106^\circ\text{C}$) et ses spectres IR et de RMN.

2) Le diméthyl-3 β ,4 cholestène-4 **28** (16 mg).

$F = 90^\circ\text{C}$; identifié à un échantillon authentique (*vide infra*) par son point de fusion de mélange ($F = 88-89^\circ\text{C}$) et ses spectres IR et de RMN.

3) Le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 **9** (105 mg).

$F = 88-89^\circ\text{C}$; identifié à un échantillon authentique (20) par son point de fusion de mélange ($F = 88-89^\circ\text{C}$) et ses spectres IR et de RMN.

4) Le méthyl-3 β méthylène-4 (5 α) cholestane **29** accompagné d'un autre hydrocarbure (50 mg) en tout.

Ozonolyse des hydrocarbures **10** et **29**.

A une solution de l'hydrocarbure **10** (150 mg) dans le chlorure de méthylène (20 ml), on ajoute de la pyridine (2 ml) selon (35) et on refroidit à -70°C . On fait passer un courant d'oxygène ozonisé jusqu'à couleur bleue (1 h environ), laisse revenir à température ordinaire, ajoute de l'eau (5 ml) et chauffe 10 mn au bain-marie. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie sur alumine (30 g). Le mélange éther de pétrole-éther 98-2 élué la méthyl-3 β (5 α) cholestanone-4 **13** (30 mg) que l'on identifie à un échantillon authentique (*vide infra*) par son point de fusion ($F = 121^\circ\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F = 119-120^\circ\text{C}$), son spectre IR et son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = +34^\circ$ ($c = 0,55$). Le mélange éther de pétrole-éther 96-4 élué une autre cétone, $F = 98-99^\circ\text{C}$, $\nu_{\text{CO}} = 1\,720\text{ cm}^{-1}$, DC

($c = 0,18$), 0 (330), $-0,68$ (310), qui n'a pas été autrement caractérisée.

L'ozonolyse de l'hydrocarbure **29** fournit de façon analogue la cétone **13**, identifiée par son point de fusion, son point de fusion de mélange et son spectre IR.

Méthyl-3 β hydroxy-3 α méthoxy-4 cholestène-4 15.

Une solution d'iodure de méthyl-magnésium préparée à partir d'iodure de méthyle (0,15 ml) et de magnésium (60 mg) dans l'éther anhydre (10 ml) est ajoutée sous agitation à une solution de méthoxy-4 cholestène-4 one-3 **14** (450 mg) (21) dans l'éther (15 ml) refroidie à -70°C . On laisse revenir à température ordinaire et isole de la manière habituelle. On recristallise l'alcool **15** (390 mg) dans le méthanol.

$F = 65^\circ\text{C}$, puis $94,5-95^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +69^\circ$ ($c = 0,63$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2$: Calc. %: C 80,93 H 11,62
Tr. : 80,79 11,49.

IR: 3 597 et $1\,650\text{ cm}^{-1}$.

RMN: 3 H à 3,65; 3 H à 1,32.

Méthylène-3 méthoxy-4 cholestène-4 16.

1) A une solution de l'alcool **15** (70 mg) dans la pyridine (5 ml) on ajoute à 0°C une solution de chlorure de thionyle (0,3 ml) dans la pyridine (4 ml). Après 10 mn on isole de la manière habituelle et chromatographie sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent. L'éther de pétrole élue le diène **16** (45 mg) que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol.

$F = 99^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +107^\circ$ ($c = 0,68$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$: Calc. %: C 84,47 H 11,65
Tr. : 84,44 11,61.

IR: 1 630, 1 605 et 880 cm^{-1} .

UV (cyclohexane): $\lambda_{\text{max}} = 248$ ($\epsilon = 20\,500$) épaulements à 242 et 256 ($\epsilon = 19\,000$ et 14 500).

RMN: 1 H à 4,94; 1 H à 4,60; 3 H à 3,40.

2) A un grand excès du réactif de Wittig, obtenu par traitement du bromure de méthyl-triphényl-phosphonium par le phényllithium dans l'éther (50 ml), on ajoute la cétone **14** (500 mg) et chauffe 7 h à reflux. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther élue un produit que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol. On obtient le diène **1b** (400 mg) identique en tous points au produit obtenu par la première méthode.

Traitement acide du diène 16; cétones 17, 18 et 19.

A une solution du diène **16** (430 mg) dans le dioxanne (25 ml), on ajoute de l'acide sulfurique 2 N (2,5 ml) et chauffe 20 mn à 100°C . Après isolement de la manière habituelle, on chromatographie le produit brut sur gel de silice (100 g). Le mélange éther de pétrole-benzène 70-30 élue la méthyl-3 (5 α) cholestène-2 one-4 **17** (75 mg) que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol: $F = 125-127^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +51^\circ$ ($c = 0,91$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$: Calc. %: C 84,41 H 11,56
Tr. : 84,41 11,63.

IR: $1\,667\text{ cm}^{-1}$.

UV (cyclohexane): $\lambda_{\text{max}} = 233$ ($\epsilon = 8\,400$);

(éthanol) : $\lambda_{\text{max}} = 238$ ($\epsilon = 7\,700$).

DC ($c = 0,14$) = 0 (380); $-0,53$ (362); $-1,26$ (346); $-1,50$ (335) minimum ($\Gamma = 40$); $-1,24$ (326); 0 (280).

RMN: 1 H à 6,50; 3 H à 1,75.

Le mélange éther de pétrole-benzène 62-38 élue la méthyl-3 β cholestène-5 one-4 **18** que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol (200 mg).

$F = 133-135^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -30^\circ$ ($c = 0,99$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$: Calc. %: C 84,41 H 11,56
Tr. : 84,27 11,63.

IR: 1 680 et $1\,625\text{ cm}^{-1}$.

UV (cyclohexane): $\lambda_{\text{max}} = 233$ ($\epsilon = 8\,200$).

DC ($c = 0,25$): 0 (380); $+1,65$ (327) maximum ($\Gamma = 44$).

RMN: 1 H à 6,65.

Le mélange éther de pétrole-éther 55-45 élue la méthyl-3 α cholestène-5 one-4 **19** (68 mg).

$F = 90^\circ\text{C}$.

IR: 1 690 et $1\,620\text{ cm}^{-1}$.

UV (cyclohexane): $\lambda_{\text{max}} = 235$ ($\epsilon = 5\,600$).

RMN: 1 H à 6,0 ppm.

La faible quantité de produit n'a pas permis un échantillon pour microanalyse.

Essai d'équilibrage des cétones 17, 18 et 19.

1) On chauffe à reflux pendant 1 h une solution de cétone **17** (100 mg) et d'hydroxyde de potassium (100 mg) dans le méthanol (15 ml). Après isolement de la façon usuelle, on recristallise le produit brut, et obtient la cétone initiale **17** (90 mg).

2) On chauffe à reflux pendant 45 mn une solution de la cétone **19** (15 mg) dans le chloroforme (1 ml) en présence d'acide *p*-toluène sulfonique (5 mg). Après isolement de la façon habituelle, on fractionne le produit brut par CCM. On obtient la cétone **18** (10 mg) et la cétone **19** (3 mg) identifiées par leurs points de fusion et leurs points de fusion de mélange.

3) Dans les mêmes conditions, la cétone **18** donne les mêmes proportions de **18** (10 mg) et de **19** (3 mg).

4) Dans les mêmes conditions, la cétone **17** (30 mg) donne après cristallisation la cétone **17** (25 mg) identifiée par son point de fusion et son point de fusion de mélange.

Méthyl-3 β (5 α) cholestanone-4 13.

On agite, à température ordinaire et sous pression atmosphérique, une solution de cétone **17** (250 mg) dans l'acétate d'éthyle (35 ml), avec de l'hydrogène, en présence de palladium sur charbon (à 5 %, 200 mg). Après saturation, on filtre le catalyseur, évapore le solvant et recristallise dans le mélange éther-méthanol la cétone **13**.

$F = 121^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = 37^\circ$ ($c = 0,31$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$: Calc. %: C 84,00 H 12,00
Tr. : 84,15 11,85.

IR: $1\,698\text{ cm}^{-1}$.

DC ($c = 0,14$): 0 (330); $-0,95$ (310); $-1,51$ (299) minimum ($\Gamma = 36$); $-1,50$ (290).

Diméthyl-3 β , 4 α (5 α) cholestanol-4 β 30.

A une solution d'iodure de méthyl-magnésium, préparée par action de l'iodure de méthyle (0,4 ml) sur du magnésium (100 mg) dans l'éther anhydre (2 ml), on ajoute à -70°C une solution de la cétone **13** (135 mg) dans l'éther anhydre (10 ml), puis on chauffe à reflux pendant 4 h. Après isolement de la manière habituelle, on chromatographie sur gel de silice (15 g). Le benzène élue l'alcool **30** (129 mg), qui est recristallisé dans l'acétone (113 mg).

$F = 137$ puis 144°C ; $[\alpha]_D = +18^\circ$ ($c = 0,38$).

IR à $3\,630\text{ cm}^{-1}$.

La structure de cet alcool n'étant pas en doute, et en raison de la déshydratation décrite ci-dessous, on n'a pas préparé d'échantillon pour microanalyse.

Diméthyl-3 β , 4 cholestène-4 28.

A une solution de l'alcool **30** (70 mg) dans la pyridine (3 ml) refroidie à 0°C , on ajoute une solution de chlorure de thionyle (0,15 ml) dans la pyridine (0,4 ml). Après 10 mn, on isole de la manière habituelle et chromatographie sur gel de silice imprégnée de nitrate d'argent (20 g). L'éther de pétrole élue le diméthyl-3,4 (5 α) cholestène-3 **7** (35 mg), identifié à un échantillon authentique préparé selon (18) par son point de fusion ($F = 106^\circ\text{C}$) son point de fusion de mélange ($F = 105-106^\circ\text{C}$) et son spectre IR.

L'éther de pétrole élue ensuite l'hydrocarbure **28** (25 mg). $F = 90^\circ\text{C}$.

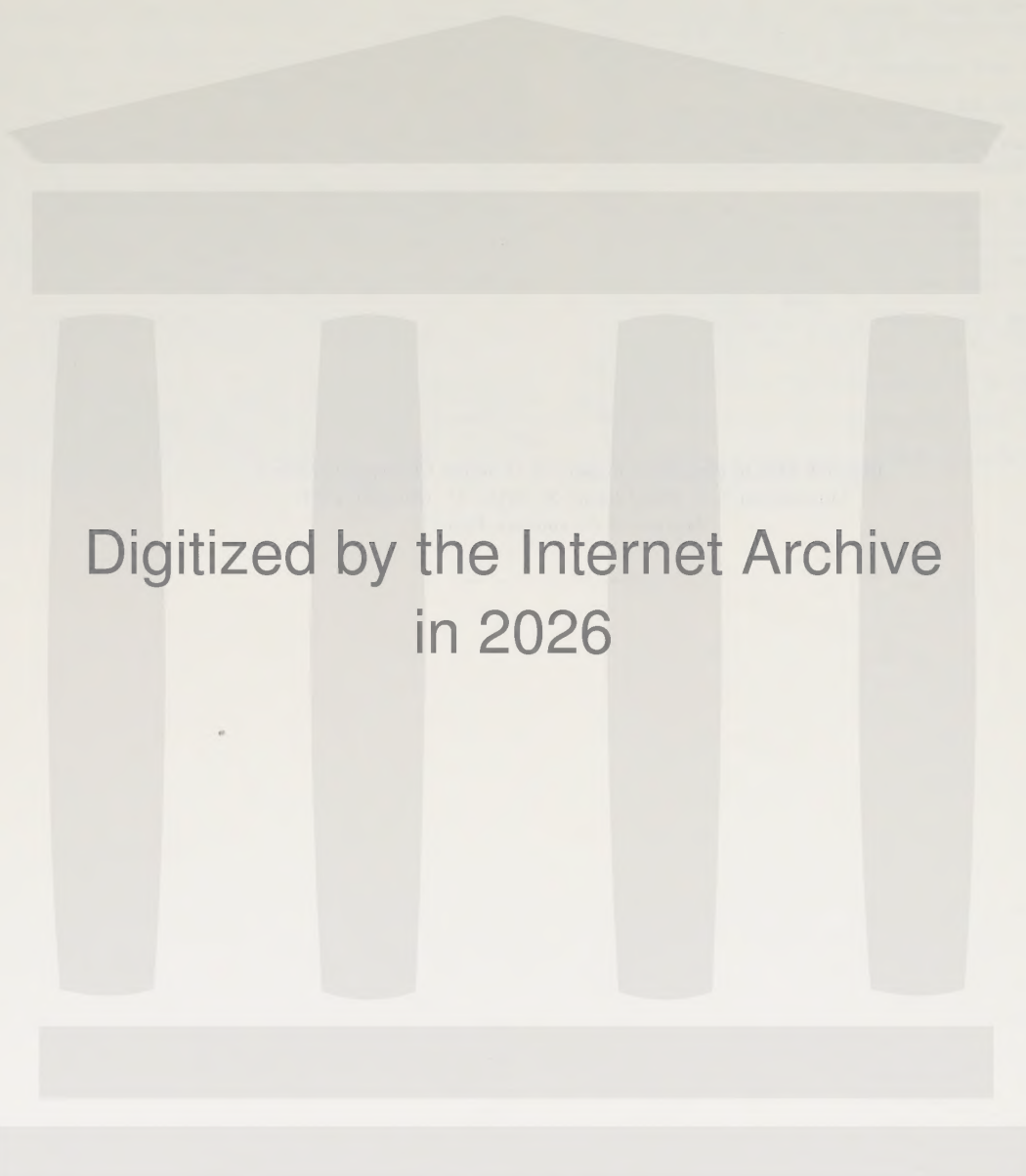
Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{50}$: Calc. %: C 87,35 H 12,65
Tr. : 87,45 12,76.

RMN: 3 H à 1,55.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) G. OURISSON et P. CRABBÉ, *Les Triterpènes tétracycliques*, Hermann, Paris, 1961, p. 31.
- (2) Y. M. Y. HADDAD et G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.*, 1959, p. 769.
- (3) J. F. BIELLMANN et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 348; 1962, p. 341.
- (4) A. WINTERSTEIN et C. STEIN, *Ann. Chem.*, 1933, **502**, 233.
- (5) C. DOREE, J. F. MCGHIE et F. KURZER, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 1467.
- (6) W. HÜCKEL, W. TAPPE et C. LEGUTKE, *Ann. Chem.*, 1940, **543**, 191.
- (7) E. D. HUGHES, C. K. INGOLD et J. B. ROSE, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 3839.
- (8) E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL et G. A. MORISSON, *Conformational Analysis*, Interscience Publishers, New York, 1965, p. 483.
- (9) C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1953, p. 377.
- (10) C. H. DE PUY, R. D. THURN et G. F. MORRIS, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 1314; — C. H. DE PUY, G. F. MORRIS, J. S. SMITH et R. J. SMAT, *Ibid.*, 1965, **87**, 2421.
- (11) P. S. SKELL et W. L. HALL, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2851.
- (12) J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 551.
- (13) J. LEVISALLES, J. C. N. MA et J. P. PETE, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1126.
- (14) J. LEVISALLES et J. P. PETE, dans *Conférence sur les méthodes de préparation et de conservation des molécules marquées. Communications*, Bruxelles, 1963, p. 663 (publié 1964).
- (15) B. de VRIES, *Chem. and Ind.*, 1962, p. 1049; — C. B. BARETT, M. S. J. DALLAS et F. B. PADLEY, *Ibid.*, 1950, p. 1050; — A. S. GUPTA et S. DEV, *J. Chromatog.*, 1963, **12**, 189.
- (16) F. KOHEN et R. STEVENSON, *J. org. Chem.*, 1965, **30**, 2268.
- (17) J. F. BIELLMANN et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 331.
- (18) J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et P. C. PHILIPPS, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 753.
- (19) I. MALUNOWICZ, *Bull. Acad. polon. Sci.*, Série Sci. chim., 1962, **10**, 311.
- (20) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
- (21) W. REUSCH et R. LE MAHIEU, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 1669.
- (22) G. WITTIG et U. SCHÖLLKOPF, *Chem. Ber.*, 1954, **87**, 1318.
- (23) D. H. R. BARTON, A. DA S. CAMPOS-NEVES et R. C. COOKSON, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 3500.
- (24) E. M. PHILBIN et T. S. WHEELER, *Proc. chem. Soc.*, 1958, p. 167.
- (25) R. BUCOURT et D. HAINAUT, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1367.
- (26) G. SNATZKE, *Tetrahedron*, 1965, **21**, 421.
- (27) R. F. ZÜRCHER, *Helv. chim. Acta*, 1961, **44**, 1380.
- (28) K. TORI et K. AONO, *Anna. Rep. Shionogi Res. Lab.*, 1964, **14**, 136.
- (29) L. PAULING, *The Nature of Chemical Bond*, 3^e Édition, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1960, p. 260.
- (30) R. L. ERSKINE et E. S. WRIGHT, *J. chem. Soc.*, 1960, p. 3425.
- (31) A. W. FORT, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 4979.
- (32) R. C. COOKSON et M. J. NYE, *Proc. chem. Soc.*, 1963, p. 129; *J. chem. Soc.*, 1965, p. 2009.
- (33) A. T. ROWLAND, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 1135.
- (34) D. H. R. BARTON, J. LEVISALLES et J. T. PINNEY, *J. chem. Soc.*, 1962, p. 3472.
- (35) J. M. CONIA et P. LERIVEREND, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 1078.
- (36) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.
- (37) S. HUNECK, J. LEVISALLES et I. TKATCHENKO, *Bull. Soc. chim.*, 1967, sous presse.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 4^e trimestre 1967.
Masson et C^{ie} éditeurs, Paris.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551914_0024

N^o 438. — Stéréochimie.

XXIII (*). — Réactions d'élimination (II) (**),

par Jacques LEVISALLES et Jean-Pierre PETE (**).

(Laboratoire de chimie organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, Nancy (****)
et Institut de Chimie, 1, rue Blaise-Pascal, Strasbourg.)

(Manuscrit reçu le 28.12.67.)

La réaction d'élimination de l'acide *p*-toluène sulfonique par la *s*-collidine à partir des tosylates **1 c** et **2 c** n'est pas stéréospécifique : on observe 75 % d'élimination *syn* pour **1 c**, 47 % d'élimination *syn* pour **2 c**. Dans le cas du tosylate **1 c**, la réaction est cinétiquement d'ordre un en tosylate. À l'aide de composés marqués, on met en évidence deux effets isotopiques cinétiques, l'un relatif à l'ionisation de la liaison C—O, l'autre relatif à l'arrachement d'un proton.

Les proportions de produits d'élimination *syn* et *anti*, et les proportions de produits à squelette réarrangé permettent de conclure qu'il existe deux états de transition différents, l'un ayant une conformation *chaise*, l'autre une conformation *non chaise*, pour l'étape d'ionisation du tosylate **1c**.

On confirme que l'élimination pyrolytique d'acide benzoïque, à partir des benzoates **5 d** et **6 d**, est stéréospécifique et *syn*.

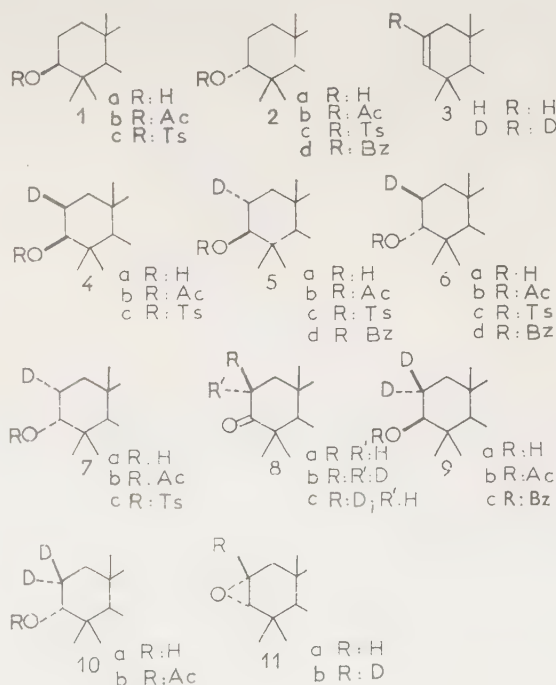
Dans le mémoire antérieur de cette série (2), on a montré que la réaction de la *s*-collidine bouillante avec les tosylates **1c** et **2c** fournissait de façon prépondérante l'oléfine **3H**, accompagnée d'hydrocarbures dans lesquels le squelette original avait subi une transposition. La stéréochimie de la réaction d'élimination sans transposition peut être suivie de façon commode en remplaçant l'un des atomes d'hydrogène en C-2 par du deutérium.

La préparation stéréospécifique des alcools deutériés **4 a**, **5 a**, et **6 a** et des tosylates correspondants **4 c**, **5 c** et **6 c** a été décrite antérieurement (3). Le quatrième groupe de stéréoisomères **7** a été obtenu de la façon suivante.

La double deutérioration de la cétone **8 a** est effectuée par l'action du deutéroxyde de sodium dans le dioxanne (4). La deutériocétone **8 b** est réduite par l'aluminohydruure de lithium en alcool **9 a** (accompagné d'un peu de l'alcool **10 a**). La pyrolyse du benzoate **9 c** fournit l'oléfine **3 D** qui est transformée en époxyde **11 D**. L'époxyde **11 D** est à son tour réduit par l'aluminohydruure de lithium en alcool **7 a**, qui fournit le tosylate **7 c** cherché.

Le tableau I regroupe les spectres de RMN des alcools **1 a**, **2 a**, **4 a**, **5 a**, **6 a**, **7 a**, **9 a** et **10 a** et des acétates correspondants. Ce tableau indique clairement que les atomes de deutérium ont été introduits stéréospécifiquement dans les alcools **4 a**, **5 a**, **6 a** et **7 a**.

Le seul cas litigieux pourrait être le cas de l'alcool **4a** préparé par la séquence **6a** → **8c** → **4a** (3). L'énolisation de la cétone **8c** pourrait provoquer une perte ou une épi-



(*) Stéréochimie XXII: réf. (1).

(**) Réactions d'élimination I: réf. (2).

(**) Reactions d'élimination 1: rel. (2).
 (***) Le travail présenté dans ce mémoire constitue une partie de la thèse de Jean-Pierre PETE (Nancy, 1966, n° 66-237).

(****) Adresse à laquelle doivent être adressées les demandes d'information. Équipe de Recherche associé au CNRS.

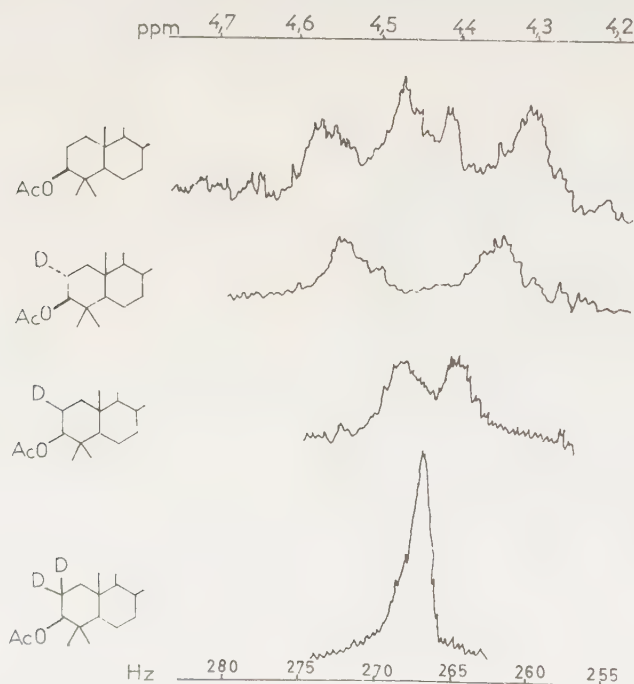
mérisation du deutérium. La perte de deutérium est exclue par l'analyse de deutérium. En effet, l'acétate **6b** contient 0.935 ± 0.03 atome de deutérium par molécule et l'acé-

TABLEAU I

Spectres de RMN des alcools, acétates, époxydes et de leurs dérivés deutériés en C-2.

Configuration	Formule	Signal du proton en C-3 (a)
3 β -OH	1a	d de d à 3,15; $J_1 = 6$ Hz; $J_2 = 9$ Hz
3 β -OH — 2 β -D	4a	d à 3,13; $J = 4$ Hz
3 β -OH — 2 α -D	5a	d à 3,20; $J = 11$ Hz
3 β -OH — 2,2-D ₂	9a	s à 3,13
3 β -OAc	1b	d de d à 4,46; $J_1 = 5,5$ Hz; $J_2 = 9$ Hz
3 β -OAc — 2 β -D	4b	d à 4,38; $J = 5,5$ Hz
3 β -OAc — 2 α -D	5b	d à 4,37; $J = 9,5$ Hz
3 β -OAc — 2,2-D ₂	9b	s à 4,44
3 α -OH	2a	d de d à 3,38; $J_1 = 2,2$ Hz; $J_2 = 3$ Hz
3 α -OH — 2 β -D	6a	d à 3,41; $J = 3$ Hz
3 α -OH — 2 α -D	7a	d à 3,37; $J = 2$ Hz
3 α -OH — 2,2-D ₂	10a	s à 3,32
3 α -OAc	2b	t à 4,60; $J = 2,5$ Hz
3 α -OAc — 2 β -D	6b	d à 4,59; $J = 3$ Hz
3 α -OAc — 2 α -D	7b	d à 4,48; $J = 2$ Hz
3 α -OAc — 2,2-D ₂	10b	s à 4,56
2 : 3 α époxy	11 H	d (b) à 2,58; $J = 4$ Hz
2 : 3 α époxy-2 β -D	11 D	s (c) à 2,60

a) En solution dans CCl₄; déplacements chimiques en millièmes par rapport au TMS; s: singulet; d: doublet; t: triplet (1-2-1).
 b) Signal du proton en C-2: d de d à 3,05 ppm ($J_1 = 4$ Hz; $J_2 = 5,5$ Hz).
 c) Absence totale de signal à 3,05 ppm pour le proton en C-2.

Fig. 1 — Spectres de RMN des acétates équatoriaux **1b**, **4b**, **5b** et **9b**: signal du proton en C-3.

late **4b** contient $0,945 \pm 0,03$ atome de deutérium par molécule (tableau III). L'épimerisation du deutérium est exclue, dans la limite des erreurs expérimentales, par la comparaison des signaux donnés par le proton en C-3 dans les acétates **1b**, **4b**, **5b** et **9b**. La figure 1 montre clairement que le signal du proton en C-3 dans **4b** ne présente pas de trace du signal donné par le même proton dans **5b**.

Pyrolyse des benzoates.

On admet en général que la pyrolyse des esters carboxyliques est une réaction d'élimination *syn* (ou *cis*) pouvant éventuellement se faire en deux étapes (5). Il était facile de vérifier cette stéréospécificité dans la présente série

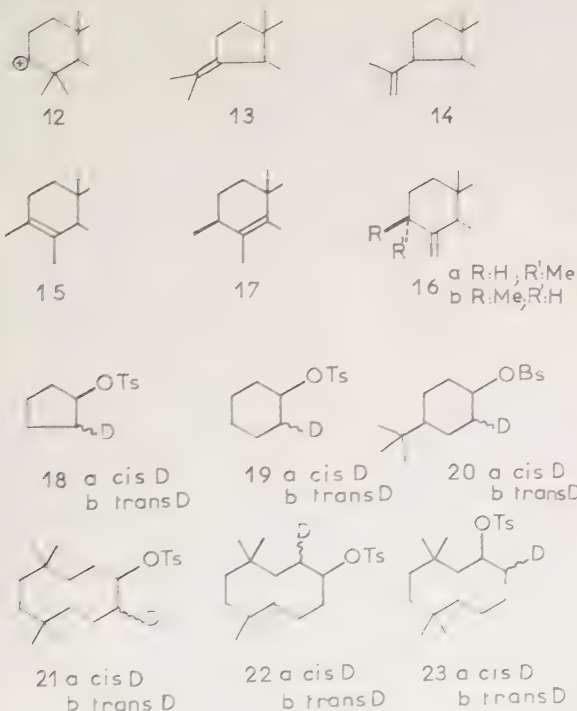
TABLEAU II

Résultats de la pyrolyse des benzoates **5d** et **6d**.

Structure	Formule	Nombre d'atomes de deutérium en excès par molécule		Pourcentage corrigé d'élimination <i>syn</i>
		Dans le benzoate de départ	Dans l'oléfine 3	
3 β -OBz—2 α -D.....	5d	0,90 $\pm$ 0,03	0,83 $\pm$ 0,03	92 $\pm$ 0,06
3 α -OBz—2 β -D.....	6d	0,85 $\pm$ 0,03	0,80 $\pm$ 0,03	94 $\pm$ 0,06

en examinant l'oléfine obtenue par pyrolyse des benzoates correspondant aux alcools deutériés. Afin de conserver une teneur en deutérium suffisante pour les analyses, on s'est borné à pyrolyser les deux *trans* deutério-benzoates **5d** et **6d** qui devraient fournir l'oléfine deutériée **3D** plutôt que l'oléfine non deutériée **3H** (*).

Les données du tableau II montrent clairement que la réaction est presque stéréospécifiquement *syn*. Le faible pourcentage d'élimination *anti* (s'il est réel) est probablement dû à ce que l'acide benzoïque à 350 °C peut éventuellement céder un proton à l'oléfine **3** de façon non stéréospécifique et conduire ainsi à une baisse apparente de la spécificité. On notera que cette redistribution de l'hydrogène implique que le carbocation **12** (ou la paire d'ions correspondante) soit un intermédiaire. En fait, le chauffage à 350 °C de l'oléfine **3H** avec de l'acide benzoïque pendant 3 h provoque effectivement une isomérisation partielle de l'oléfine **3H** (voir partie expérimentale).



On peut donc penser que la stéréospécificité incomplète observée lors de la pyrolyse sous vide, tient à ce que l'acide benzoïque, avant d'être vaporisé, a le temps d'effectuer une légère redistribution de l'hydrogène. Néanmoins, les résultats de l'étude montrent bien la stéréospécificité *syn*

(*) La préparation et les constantes physiques du benzoate **2d** qui n'avait pas encore été décrit, sont données dans la partie expérimentale.

de la pyrolyse des esters carboxyliques, et confirment les résultats de SKELL et HALL (7) sur les acétates de deutériobutyle secondaire.

Réaction des tosylates avec la *s*-collidine : stéréochimie.

Le tableau III rassemble les résultats de cette réaction. Si on laisse provisoirement de côté les pourcentages de produits de transposition, sur lesquels on reviendra plus loin, on peut constater très clairement que la réaction d'élimination sans transposition *n'est pas stéréospécifique*. Même pour les tosylates axiaux **6c** et **7c**, qui remplissent pourtant, dans la conformation chaise, la condition géométrique d'antipériplanarité des liaisons C—H (D) et C—O, la proportion d'élimination *syn* reste importante.

On pourrait toutefois objecter que la sensibilité aux acides des oléfines **3H** ou **3D**, mise en évidence lors de la pyrolyse des benzoates **5c** et **6c**, risque d'ôter leur signification aux expériences effectuées avec les tosylates deutériés. En effet, si le tosylate de collidinium était assez acide pour céder (de façon non stéréospécifique) un proton à l'oléfine **3D** en C-2, on retomberait sur le carbocation **12** deutérié, qui pourrait fournir l'oléfine **3H** ou les hydrocarbures de transposition **13** $\rightarrow$ **17** (*). Cette objection peut être écartée par l'expérience suivante : si l'on soumet un échantillon partiellement deutérié de **3** (1,59 $\pm$ 0,05 atomes de deutérium %) aux conditions mêmes de la réaction d'élimination, on récupère quantitativement l'oléfine **3** ayant, dans la limite des erreurs expérimentales, la même teneur en deutérium (1,54 $\pm$ 0,05 atomes %) que l'oléfine de départ. On peut donc considérer que les teneurs en deutérium consignées dans le tableau III correspondent aux produits cinétiques de la réaction.

Réactions des tosylates avec la *s*-collidine : cinétique.

L'étude stéréochimique précédente rendait caduque l'hypothèse initiale de ce travail, à savoir que la formation de l'oléfine **3** est une réaction d'élimination du type E-2, avec une stéréospécificité *anti* (2). Pour tenter d'expliquer les résultats précédents, on peut avancer plusieurs hypothèses (*):

1° La réaction des tosylates **1** et **2** serait une solvolysé pure et simple qui fournirait à côté des produits de réar-

(*) L'oléfine **14**, qui accompagne l'oléfine **16** en CCM, n'avait pu être caractérisée antérieurement (2). **14** a pu être caractérisé et sera décrit dans une publication ultérieure (6).

(*) A la température de la réaction un mécanisme radicalaire aurait pu intervenir. En effet, KOTANI (24), qui a réalisé la pyrolyse du tosylate de cyclohexylcarbinyle pur, a pu isoler du méthylcyclohexane et prouver la présence de radicaux libres dans le milieu. L'absence de diméthyl-4,4 (5 α) cholestane semble exclure ce type de mécanisme, lors de la réaction dans la collidine, qui devrait pourtant être un bon donneur d'hydrogène.

TABLEAU III

Résultats de la réaction des tosylates avec la collidine.

Structure	Formule	Pourcentage (a)		Nombre d'atomes de deutérium en excès (b) par molécule dans		Pourcentage (c) corrigé		Pourcentage d'élimination <i>syn</i>
		d'oléfines à squelettes transposés (13 à 17)	d'oléfine 3	le tosylate de départ	l'oléfine 3	de 3 H	de 3 D	
3β-OTs	1c	47	53					75 (d) (e)
3β-OTs — 2β-D	4c	49	51	0,945	0,255	73	27	73
3β-OTs — 2α-D	5c	50	50	0,94	0,795	15,5	84,5	84
3α-OTs	2c	32	68					47 (f);
3α-OTs — 2β-D	6c	38	62	0,935	0,565	39,5	60,5	46 (g)
3α-OTs — 2α-D	7c	34	66	0,875	0,52	40,5	59,5	60
								40

(a) Erreur absolue estimée : ± 2 .(b) Erreur absolue estimée : $\pm 0,03$, sauf pour le chiffre 0,255, où elle n'est que de $\pm 0,02$.(c) Erreur absolue estimée : ± 5 , sauf pour l'oléfine dérivant de 4c où elle n'est que de ± 3 .

(d) Valeur tirée du calcul de l'effet isotopique dans 4c.

(e) Valeur tirée du calcul de l'effet isotopique dans 5c.

(f) Valeur tirée du calcul de l'effet isotopique dans 6c.

(g) Valeur tirée du calcul de l'effet isotopique dans 7c.

TABLEAU IV

Résultats des mesures cinétiques.

Essai n°	Tosylate	Température (°C)	[ROTs] en mole/l	[Collidine] en mole/l	k (s ⁻¹)
1	1c	135 $\pm$ 0,2	$2,42 \times 10^{-2}$	$2,55 \times 10^{-2}$	$(7,76 \pm 0,53) \times 10^{-6}$
2	1c	170 $\pm$ 0,3	$2,63 \times 10^{-2}$	$2,87 \times 10^{-2}$	$(3,06 \pm 0,25) \times 10^{-4}$
3	1c	170 $\pm$ 0,3	$2,63 \times 10^{-2}$	$3,60 \times 10^{-2}$	$(2,94 \pm 0,41) \times 10^{-4}$
4	1c	170 $\pm$ 0,3	$2,63 \times 10^{-2}$	$4,335 \times 10^{-2}$	$(2,88 \pm 0,19) \times 10^{-4}$
5	1c	170 $\pm$ 0,3	$2,16 \times 10^{-2}$	2,27	$(3,37 \pm 0,34) \times 10^{-4}$
6	4c	170 $\pm$ 0,3	$2,16 \times 10^{-2}$	2,27	$(2,39 \pm 0,27) \times 10^{-4}$
7	5c	170 $\pm$ 0,3	$2,17 \times 10^{-2}$	2,27	$(2,67 \pm 0,52) \times 10^{-4}$

rangement 13-17, l'oléfine 3, résultant de l'élimination sans transposition. Une telle réaction devrait être cinétiquement d'ordre un en tosylate, et d'ordre zéro en collidine.

2° La réaction des tosylates 1 et 2 serait composite : une des composantes (menant à l'élimination *anti*) serait d'ordre un en tosylate et d'ordre un en collidine; une deuxième composante (menant à l'élimination *syn*) serait d'ordre un en tosylate, et d'ordre zéro en collidine, comme l'est la pyrolyse des esters carboxyliques et des xanthogénates; une troisième composante (menant à la transposition) serait d'ordre un en tosylate et d'ordre zéro en collidine, comme l'est la solvolysé des mêmes tosylates dans l'acide acétique ou dans l'acétone. On devrait donc observer un ordre cinétique composite.

L'étude cinétique a été conduite dans le *p*-cymène, qui a un point d'ébullition (177 °C) proche de celui de la *s*-collidine (170-175 °C), afin de pouvoir faire varier la concentration de la base. Cette concentration a toujours été prise supérieure à la concentration en tosylate, pour éviter les réactions secondaires, que pourrait provoquer un milieu acide, et pour se trouver dans des conditions comparables à celles de l'étude stéréochimique. Comme le

tosylate 2c n'est pas soluble à température ordinaire dans le *p*-cymène, et qu'il se décompose partiellement dans ce milieu dès 100 °C, il n'a pu être étudié cinétiquement, et seuls le tosylate 1c et ses dérivés deutériés 4c et 5c ont été examinés.

Les résultats de l'étude cinétique sont consignés dans le tableau IV. On voit que la réaction suit de façon relativement satisfaisante une cinétique d'ordre un en tosylate et d'ordre zéro en collidine, et que l'on peut donc rejeter l'intervention d'une composante bimoléculaire dans la réaction d'élimination. On aurait pu penser à distinguer entre ces deux possibilités, en recherchant un effet de sel dans la réaction. Cela n'a pas été possible, car le milieu utilisé ne permet pas de mettre des sels en solution. C'est ainsi qu'il y a démixtion du tosylate de collidinium au cours de la réaction.

Si l'élimination *anti* provient d'un mécanisme unimoléculaire, il faut donc conclure à une solvolysé des tosylates 1c, 4c et 5c, et il devient purement formel de distinguer, pour l'élimination *syn*, un mécanisme unimoléculaire solvolytique d'un mécanisme, également unimoléculaire, analogue à celui de la pyrolyse des esters (cf. 5d).

Le diagramme énergétique de la réaction peut donc être représenté par la figure 2 : dans une première étape

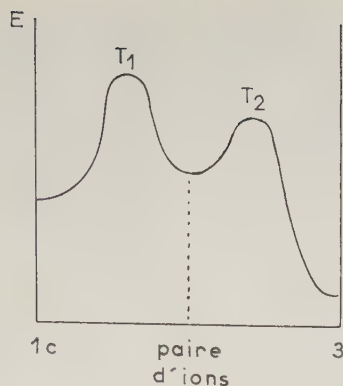


Fig. 2. — Schéma énergétique de la réaction d'élimination $1c \rightarrow 3$ (T_1 et T_2 : états de transition).

lente, le tosylate $1c$ s'ionise, en passant par l'état de transition T_1 qui doit être le sommet le plus haut du diagramme, puisque la réaction est unimoléculaire. Dans une deuxième étude rapide, la paire d'ions formée évolue vers les produits (3 par exemple) à travers un état de transition T_2 d'énergie inférieure à T_1 et dans lequel la base peut éventuellement intervenir (*vide infra*). Une inversion des niveaux respectifs de T_1 et de T_2 , ou une fusion de T_1 et de T_2 (absence de paire d'ions intermédiaire) sont exclues par les données cinétiques, mais on peut voir que deux effets isotopiques sont imaginables :

1° Un effet isotopique entre $1c$ et T_1 qui doit être nécessairement un effet isotopique *secondaire*, car le deutérium, dans les substrats $4c$ et $5c$ ne se trouve pas directement impliqué dans l'ionisation.

2° Un effet isotopique entre la paire d'ions et T_2 qui doit être un effet isotopique *primaire* (pour la formation de 3), car le deutérium, dans les paires d'ions dérivés de $4c$ et $5c$, se trouve directement impliqué dans l'arrachement d'un proton (ou d'un deutérium).

Effets isotopiques.

Les effets isotopiques dans la réaction peuvent être calculés de deux façons.

1° A partir des données cinétiques (lignes 5, 6 et 7 du tableau IV) : l'effet isotopique porte sur T_1 .

2° A partir des pourcentages d'élimination *syn* et *anti* du tableau III selon le procédé de SILVER (18). En effet, la paire d'ions intermédiaire a trois modes possibles de décomposition : elle peut donner des produits de réarrangements, $13-17$ ou donner l'oléfine 3 par élimination *syn* ou par élimination *anti* (l'effet isotopique porte sur T_2). Dans le cas des molécules deutériées, seul varie, par rapport aux deux autres modes, le taux d'élimination provoquant le départ de deutérium, et les taux des deux autres modes possibles doivent rester dans le même rapport (le détail du calcul est indiqué dans la partie expérimentale). Les résultats des calculs sont consignés dans le tableau V.

Les valeurs obtenues sont entachées d'erreurs considérables, notamment pour les valeurs tirées des pourcentages d'oléfine $3D$ du tableau III. Il convient cependant de remarquer que les valeurs calculées pour les pourcentages d'élimination *syn* et *anti* dans $1c$ et $2c$ concordent très bien, bien qu'elles soient tirées chaque fois de deux expériences indépendantes (tableau III). L'écart constaté entre les deux valeurs est $\pm 1\%$ alors que le calcul (voir partie expérimentale) donne une erreur de l'ordre de $\pm 14\%$. Les marges d'erreur effectives pour les effets isotopiques sont donc certainement plus faibles que celles qui sont indiquées.

TABLEAU V

Effets isotopiques lors de l'élimination d'acide arylsulfonique.

Formule	Effet isotopique des mesures cinétiques	kH/kD déduit des pourcentages d'oléfines deutériées	Réf.
$4c$	$1,41 \pm 0,31$	$1,10 \pm 0,23$	a
$5c$	$1,26 \pm 0,38$	$1,67 \pm 1,75$	a
$6c$		$1,47 \pm 0,61$	a
$7c$		$1,15 \pm 0,58$	a
$18a$	1,22		(9)
$18b$	1,16		(9)
$19a$	1,25		(10)
$19b$	1,30		(10)
$20a$	1,127		(11)
$20b$	1,340		(11)
21		1,6 — 1,9	(12)
22		1,35 — 1,85	(12)
$23a$		1,5	(12)
$23b$		1,5 — 1,8	(12)

(a) Présent travail.

Il est certainement oiseux de spéculer sur les effets isotopiques dans le cas des tosylates axiaux $6c$ et $7c$, puisque l'ordre cinétique de la réaction n'a pu être étudié en raison de difficulté expérimentale (*vide supra*).

Pour les tosylates équatoriaux, on peut remarquer que les deux effets isotopiques sont faibles, et comparables à ceux que l'on peut trouver dans la littérature (tableau V).

Conformation des états de transition.

Les difficultés expérimentales mentionnées antérieurement à propos de la cinétique de solvolysé des tosylates $2c$, $6c$ et $7c$ ne permet pas de discuter les états de transition à envisager. Mais cette discussion est possible pour les tosylates $1c$, $4c$, et $5c$.

Si l'on se réfère aux produits de réarrangement, on sait (2) que l'on obtient :

9,5 % de 13 ; 26 % de 14 ; 3,5 % de 15 et 8 % de 16 .

Il a été indiqué antérieurement (2) que 13 et 14 proviennent nécessairement d'un état de transition *chaise* et que 15 et 16 proviennent nécessairement d'un état de transition *non chaise*. Les hydrocarbures réarrangés se répartissent donc en 75 % de produits formés par un état de transition *chaise* et en 25 % de produits formés par un état de transition *non chaise*. Bien que la coïncidence entre ces chiffres et ceux des pourcentages d'élimination donnant $3H$ (75 % *syn*; 25 % *anti*; cf. tableau III) soit peut-être fortuite (en raison des marges d'erreurs expérimentales), elle n'est pas déraisonnable.

On peut en effet en conclure que l'élimination *syn* et les produits de réarrangement 13 et 14 proviennent d'un seul et même état de transition *chaise* et que l'élimination *anti* et les produits du réarrangement 15 et 16 proviennent d'un seul et même état de transition *non chaise*.

Si l'on envisage la conformation *chaise A* de $1c$, on peut admettre (fig. 3) la formation lente d'une paire d'ions intime 24^* (13) qui, dans une deuxième étape rapide, se partage à peu près également entre deux états de transi-

(*) La collidine a une constante diélectrique égale à 7,8 à 25 °C, à 6,1 à 85 °C (14) et certainement plus faible à 170 °C. Il est donc peu probable que l'on soit en présence d'ions libres.

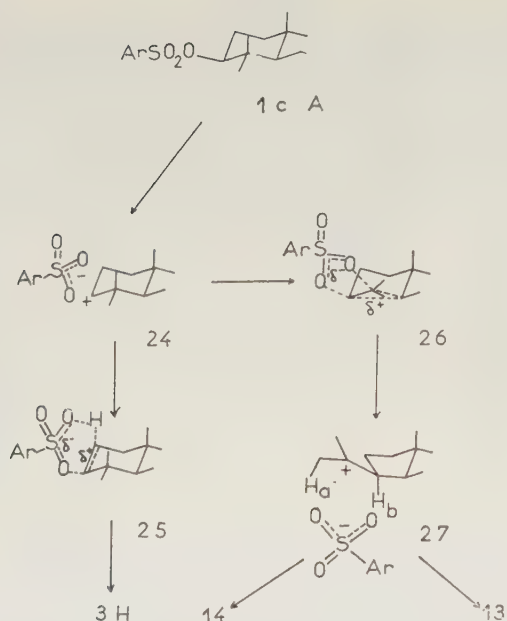


Fig. 3. — Déroulement de la réaction à partir de la conformation *chaise* de **1c**.

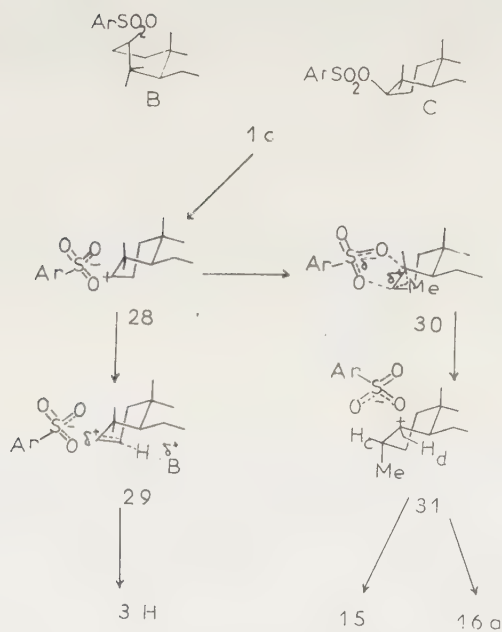


Fig. 4. — Déroulement de la réaction à partir de la conformation *non chaise* de **1c**.

tion : l'un, **25**, conduit à la formation de **3H**, l'autre, **26**, conduit à une nouvelle paire d'ions **27**, qui peut à nouveau se décomposer comme **25**, soit par arrachement de H_A pour donner **14**, soit par arrachement de H_B pour donner **13**.

On peut de même examiner l'évolution de la conformation *non chaise* de **1c**, qui est probablement intermédiaire entre **B** et **C** (fig. 4). Pour la clarté des dessins, on n'utilisera que la conformation **C**. A partir de **C**, on peut admettre la formation lente d'une paire d'ions intime **28** qui, dans une deuxième étape rapide, se partage à peu près également entre deux états de transition : l'un, **29**, nécessite l'inter-

vention d'une molécule de collidine (**B**) et conduit à **3H**; l'autre, **30**, conduit à une nouvelle paire d'ions **31** qui peut à nouveau se décomposer comme **25**, soit par arrachement de H_C pour donner **15**, soit par arrachement de H_D pour donner **16a**.

La possibilité d'un « retour interne » (internal return) (**13**) de l'anion dans la paire d'ions initiale (**24** ou **28**) n'est pas exclue en principe. Un tel retour en arrière, pour être décelable, devrait fournir le tosylate épimère **2c** ou l'un de ses dérivés caractéristiques, par exemple **17**. Or **17** n'a pu être mis en évidence, et d'autre part, le tosylate **2c** est beaucoup plus labile que **1c**, ce qui rend sa détection directe improbable. On notera toutefois, que, dans la réaction du tosylate **2c**, un tel retour interne se traduirait par la formation de **1c**, ou d'un de ses dérivés caractéristiques **13** ou **14**. Comme il n'a pas été possible de mettre en évidence ni **13** ni **14** dans les produits de la réaction de **2c**, on peut probablement conclure avec un certain degré de certitude que le retour interne, s'il se produit dans la collidine, redonne la paire d'ions initiale, et non une paire d'ions épimère. Ceci est en accord avec les résultats de SKELL et HALL (**17**) sur le tosylate de *sec*-butyle.

Les états de transition **26** et **30** ici suggérés sont analogues à ceux qui ont été proposés par exemple par CRAM (**15**) pour la solvolysé des sulfonates de phényl-3 butyle-2 et, dans un contexte un peu différent, par KING, PEWS et SIMMONS (**16**) pour le réarrangement diaxial-diéquatorial d'arènesulfonates de bromhydrines stéroïdes (*). Si **24** et **27** d'une part, **28** et **31** d'autre part, étaient en équilibre rapide, on s'attendrait à ce que prédominent les produits issus de **27** et de **31** qui devraient être plus stables (carbocations secondaires), en vertu du principe de CURTIN-HAMMETT (**). Le fait qu'on obtienne des quantités équivalentes des produits issus de **25** (40 %) et de **27** (35,5 %) comme des produits issus de **29** (13 %) et de **31** (11,5 %) paraît indiquer que les transformations **24** → **25** et **24** → **27** d'une part, et **28** → **29** et **28** → **31** d'autre part, sont pratiquement irréversibles.

L'état de transition **28** n'appelle pas de commentaires. Il est en accord avec les suggestions de SAUNDERS et FINLEY (**10**) et de SHINER et JEWETT (**11**), ainsi qu'avec la valeur de l'effet isotopique (1,67). Toutefois, la marge importante d'erreur expérimentale (tableau V) ne permet pas d'exploiter ce dernier argument.

L'état de transition **25** ressemble à l'état de transition généralement accepté par la pyrolyse des esters carboxyliques (**5**). On pourrait lui préférer un état de transition analogue à **29**, où interviendrait la base. Il paraît toutefois plus raisonnable de concevoir l'arrachement du proton à l'intérieur de la paire d'ions, puisque le milieu ne doit guère favoriser la dissociation de la paire d'ions. On notera que les états de transition entre **27** et **13** ou **14** d'une part, entre **31** et **15** ou **16a** d'autre part, sont probablement analogues à **25**, c'est-à-dire qu'il y a élimination *syn*. Cela est en accord avec l'absence totale d'oléfine **17** dans les produits d'élimination de **1c** qui résulterait d'une élimination *anti* comme avec les résultats de SKELL et HALL (**17**) sur les réactions d'élimination du tosylate de *sec*-butyle.

Conclusion.

Les résultats précédents paraissent donc indiquer que l'élimination sans réarrangement d'acide *p*-toluène sulfo-

(*) La représentation utilisée pour **26** et **30** ne préjuge en rien du « classicisme » ou du « non-classicisme » des carbocations en cause.

(**) Cette prédominance des produits issus de **27** et de **31** découlerait, dans l'hypothèse des équilibres, de ce que l'arrachement d'un proton devrait se faire avec des vitesses peu différentes à partir de **25**, **27**, **29** ou **31**.

nique à partir de **2c** se fait à travers deux paires d'ions ayant des conformations différentes, évoluant chacune de façon stéréospécifique.

Ce travail a été rendu possible grâce à une allocation du CNRS à l'un d'entre nous (J. P. P.). Les auteurs tiennent à remercier les Professeurs G. OURISSON et P. FEDERLIN (Strasbourg) dans les laboratoires desquels une partie de ce travail a été effectuée.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Le procédé usuel d'isolement et la présentation des caractéristiques physiques sont décrits dans les références 3 et 19. Sauf mention contraire, les points de fusion sont pris sur platine chauffante, sous microscope; les déplacements chimiques en RMN sont exprimés en millièmes par rapport au TMS.

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses du CNRS. Les analyses de deutérium ont été effectuées par la méthode du gradient de densité par J. NEMETH, Urbana, Illinois, États-Unis.

Benzoyloxy-3 β deutério-2 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **5d**.

Il est préparé comme le benzoate non deutérié et est recristallisé dans le mélange éther-méthanol.

F = 122-124 °C [Litt. (3) : F = 121-122 °C].

Benzoyloxy-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **2d**.

Il est préparé en traitant l'alcool **2a** (32 mg) dans la pyridine (3 ml) par du chlorure de benzoyle (1 ml) pendant 4 h à 100 °C. Après isolement de la façon habituelle, on recristallise dans le mélange éther-méthanol et obtient le benzoate **2d** (35 mg).

F = 136-137 °C; $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ ($c = 0,68$).

Analyse $C_{36}H_{56}O$: Calc. %: C 83,02 H 10,84
Tr. : 82,76 10,68.

Dideutério-2,2-diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **8b**.

On dissout du sodium (600 mg) dans un mélange de dioxanne anhydre et d'eau lourde (20 ml). On ajoute la diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanone-3 **8a** (1,75 g) et on agite l'émulsion pendant 15 mn, à 100 °C. On évapore le dioxanne sous vide, puis on extrait à l'éther anhydre, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. On recommence 3 fois cette série de manipulations. On obtient la dideutério-2,2-diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanone-3 **8b** (1,5 g) qu'on recristallise dans l'acétone.

F = 103-104 °C, [Litt. (20) : F = 100-101 °C].

Dideutério-2,2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanols-3 β et 3 α **9a** et **10a**.

On traite la cétone **8b** (1,65 g) en solution dans l'éther anhydre par de l'aluminohydrure de lithium en excès (1 g). On traite de façon habituelle et chromatographie le produit brut sur gel de silice (130 g). Le mélange éther de pétrole-benzène (1-3) élue le :

dideutério-2,2-diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanol-3 α **10a**.

(150 mg) que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol, F = 144-146 °C [Litt. (3) : F = 144-147 °C].

IR: bandes de vibration C—D à 2 123 et 2 200 cm^{-1} .

Acétate **10b**: obtenu de la même façon que l'acétate non deutérié.

F = 145-147 °C; [Litt. (3) : F = 151-152 °C].

Le mélange éther de pétrole-benzène (1-9) élue le :

dideutério-2,2-diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanol-3 β **9a**.

(1,45 g) que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol, F = 154-156 °C [Litt. (21) : F = 157-158 °C].

IR: bandes de vibration C—D à 2 120 et 2 190 cm^{-1} .

Acétate **9b**: on l'obtient de la même façon que l'acétate deutérié, F = 135-136 °C [Litt. (21) : F = 138-139 °C].

Benzoate **9c**: On l'obtient en traitant l'alcool **9a** (1,5 g) par le chlorure de benzoyle (1 ml) dans la pyridine (9 ml) à 100 °C pendant 4 h. On obtient, après cristallisation dans l'acétone, le benzoate **9c** (1,6 g).

F = 122 °C [Litt. (3) : F = 121-122 °C].

Deutério-2-diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 **3D**.

On pyrolyse le benzoate **9c** (1,6 g) dans les mêmes conditions que pour **3H** (3). On obtient ainsi le deutério-2-diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 **3D** (900 mg) qu'on recristallise dans l'acétone.

F = 89-90 °C, [Litt. (3) : F = 89-90 °C].

RMN: Singulet élargi à 5,3 (1 H).

Deutério-2 β -époxy-2; 3 α -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane **11D**.

On traite le produit précédent **3D** (640 mg) en solution dans l'éther (10 ml) par l'acide monoperphthalique (2 g) à température ambiante pendant 48 h. On traite de la façon habituelle. On recristallise dans le mélange éther-méthanol le deutério-2 β -époxy-2; 3 α -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane **11D** (480 mg).

F = 86 °C [Litt. (3) : F = 86-88 °C].

Deutério-2 α -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanol-3 α **7a**.

L'action de l'aluminohydrure de lithium (250 mg) dans l'éther (10 ml) sur l'époxyde **11D** (360 mg) fournit l'alcool **7a** (0,32 g), qu'on recristallise dans le mélange éther-méthanol.

F = 145-147 °C; [Litt. (3) : F = 144-147 °C].

Acétate **7b**.

F = 148 °C [Litt. (3) : F = 151-152 °C].

Tosylate **7c**: En traitant à température ambiante pendant 48 h, l'alcool **7a** (260 mg) par le chlorure de tosyl (760 mg) dans la pyridine anhydre (8 ml) on obtient le tosylate **7c** que l'on recristallise dans l'éther. On obtient ainsi le tosylate **7c** pur (200 mg).

F_{inst} = 158 °C; [Litt. (22) : F = 158-159 °C].

Pyrolyse des benzoates.

Chauffage de l'oléfine **3H** avec l'acide benzoïque.

On chauffe à 360 °C, sous azote, durant 3 h, un mélange de diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 (850 mg) et d'acide benzoïque (250 mg). Dans ces conditions, l'acide benzoïque bout à reflux.

Après refroidissement, on reprend le mélange brut de réaction par de l'éther de pétrole et on filtre sur alumine (25 g) pour éliminer l'acide benzoïque. On chromatographie ensuite sur silice imprégnée de nitrate d'argent le mélange brut d'hydrocarbures (750 mg).

L'éther de pétrole élue le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 (600 mg) identifié, après cristallisation dans l'acétone, à un échantillon authentique.

Le mélange éther de pétrole-benzène 95-5 élue successivement deux produits oléfiniques non cristallisés (150 mg) différents des hydrocarbures réarrangés obtenus dans la réaction de décomposition des tosylates. Les structures de ces produits n'ont pas été autrement étudiées, mais leurs spectres de RMN et IR prouvent qu'ils contiennent des doubles liaisons.

Pyrolyse des benzoates deutériés.

On opère comme pour la pyrolyse du benzoate **9c**. Les analyses de deutérium pour les produits de départ ont été effectuées sur l'acétate ou sur l'alcool. Les résultats sont les suivants :

Produit de départ analysé	Teneur en excès de deutérium (atomes de D %)	Teneur en excès de deutérium de 3 (atomes de D %)
6b	1,58 $\pm$ 0,05	1,56 $\pm$ 0,05
5a	1,66 $\pm$ 0,05	1,61 $\pm$ 0,05

Réaction d'élimination des tosylates.

Réaction des tosylates deutériés avec la collidine.

On opère comme pour les tosylates non deutériés (2). Les analyses de deutérium pour les produits de départ ont été effectuées sur les acétates ou les alcools, plutôt que sur les tosylates qui sont moins stables. Les résultats sont les suivants :

Produit de départ analysé	Teneur en excès de deutérium (atomes de D %)	Teneur en excès de deutérium de 3 (atomes de D %)
4a	1,79 ± 0,06	0,51 ± 0,04
5b	1,74 ± 0,06	1,59 ± 0,05
6b	1,73 ± 0,06	1,13 ± 0,03
7a	1,63 ± 0,05	1,01 ± 0,03

Stabilité du deutério-2 diméthyl-4,4 (5α) cholestène-2 **3 D**.

On chauffe à reflux pendant 5 h un échantillon d'oléfine **3 D** (renfermant 1,59 ± 0,05 atomes de deutérium %) (75 mg) avec de l'acide *p*-toluène sulfonique (55 mg) dans la collidine (40 ml). Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie sur gel de silice (15 g) ; l'éther de pétrole élue l'oléfine **3 D**, homogène en CCM sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent. Par recristallisation dans l'acétone, on obtient un produit (68 mg) renfermant 1,54 ± 0,05 at. de deutérium %.

Effets isotopiques et pourcentages d'élimination *syn* et *anti* dans **1c** et **2c**.

Les effets isotopiques primaires basés sur le pourcentage de deutérium dans l'oléfine **3**, à l'échelle préparative, ont été calculés en considérant que la paire d'ions initiale se décompose de trois façons différentes : elle donne les produits de réarrangements, et l'oléfine **3** par élimination *syn* et l'oléfine **3** par élimination *anti*. Soient *r*, *s* et *a* les fractions molaires correspondantes pour le tosylate **1c** et *r'*, *s'* et *a'* les fractions molaires correspondantes pour le tosylate **4c** par exemple. L'effet isotopique primaire n'intervenant qu'au niveau de l'élimination *syn*, les rapports $\frac{r}{a}$ et $\frac{r'}{a'}$ doivent être égaux (on néglige les effets isotopiques possibles à longue distance). *r*, *r'* et *a'* sont connus. On en tire *a*. L'effet isotopique $\frac{kH}{kD}$ est alors égal à $\frac{s}{s'}$. Pour le tosylate **5c**, l'effet isotopique primaire n'intervient qu'au niveau de l'élimination *anti*. Il est égal à $\frac{a}{a'}$. On l'obtient en calculant *s* par la relation $s = \frac{rs'}{r'}$.

Le pourcentage d'élimination *syn* dans **1c** et **2c** est égal à $\frac{s}{1-r} \times 100$.

a) Tosylate **4c** (*D* et *OTs* *cis*).

$$\begin{aligned} r &= 0,47 \pm 0,02 & s' &= 0,365 \pm 0,03 \\ r' &= 0,49 \pm 0,02 & a' &= 0,135 \pm 0,02 \end{aligned}$$

d'où

$$a = 0,13 \pm 0,03 \quad \text{et} \quad s = 0,40 \pm 0,05.$$

$$\text{Effet isotopique: } \frac{kH}{kD} = 1,10 \pm 0,23.$$

Pourcentage d'élimination *syn* dans **1c**: 75 ± 12.

b) Tosylate **5c** (*D* et *OTs* *trans*).

$$\begin{aligned} r &= 0,47 \pm 0,02 & s' &= 0,425 \pm 0,04 \\ r' &= 0,50 \pm 0,02 & a' &= 0,078 \pm 0,028 \end{aligned}$$

d'où

$$s = 0,40 \pm 0,07 \quad \text{et} \quad a = 0,13 \pm 0,09.$$

$$\text{Effet isotopique: } \frac{kH}{kD} = 1,67 \pm 1,75.$$

Pourcentage d'élimination *syn* dans **1c**: 75 ± 8.

c) Tosylate **6c** (*D* et *OTs* *trans*).

$$\begin{aligned} r &= 0,32 \pm 0,02 & s' &= 0,375 \pm 0,04 \\ r' &= 0,38 \pm 0,02 & a' &= 0,245 \pm 0,04 \end{aligned}$$

d'où

$$s = 0,32 \pm 0,07 \quad \text{et} \quad a = 0,36 \pm 0,09.$$

$$\text{Effet isotopique: } \frac{kH}{kD} = 1,47 \pm 0,61.$$

Pourcentage d'élimination *syn* dans **2c**: 47 ± 12.

d) Tosylate **7c** (*D* et *OTs* *cis*).

$$\begin{aligned} r &= 0,32 \pm 0,02 & s' &= 0,27 \pm 0,04 \\ r' &= 0,34 \pm 0,02 & a' &= 0,39 \pm 0,04 \end{aligned}$$

d'où

$$a = 0,37 \pm 0,09 \quad \text{et} \quad s = 0,31 \pm 0,11.$$

$$\text{Effet isotopique: } \frac{kH}{kD} = 1,15 \pm 0,58.$$

Pourcentage d'élimination *syn* dans **2c**: 46 ± 15.

Mesures cinétiques. Généralités.

Dans des tubes en « Pyrex » préalablement séchés à 120°, on introduit 1 ml d'une solution de tosylate préalablement préparée, au moyen d'une burette à piston de 20 ml graduée au 1/50 de ml. Les solutions sont préparées en pesant environ 700 mg au 1/10 de de mg près et en ajoutant le *p*-cymène préalablement distillé sur acide *p*-toluène sulfonique, puis sur sodium (25 ml environ).

On introduit ensuite 1 ml d'une solution connue de collidine dans le *p*-cymène purifié comme précédemment.

Les tubes sont fermés au chalumeau, puis lestés par une rondelle en acier. On porte le tube scellé dans un thermostat à la température souhaitée.

170 °C: Bain de nitrates fondus.

135 °C: Huile de vaseline.

On agite le tube de façon à réaliser plus rapidement l'équilibre thermique. On prend comme temps zéro, le moment où le tube est plongé dans le bain.

Au bout du temps fixé on sort le tube et le plonge dans l'eau glacée.

Pour ouvrir le tube, on fait une entaille à 2 ou 3 cm au-dessus du liquide, au moyen d'une lime à verre, puis on y applique une tige de verre portée à haute température au moyen du chalumeau.

Dosages dans l'eau.

Le contenu du tube est versé dans une cellule thermostatée à 25 °C, le tube est rincé à l'eau distillée 6 fois successives par des fractions de 2,5 ml; on complète à 20 ml avec de l'eau distillée. On agite magnétiquement et on dose au moyen d'une solution de soude tritrisol N/10, versée à l'aide d'une burette à piston de 5 ml graduée en 0,005 ml.

Le dosage est suivi sur un conductimètre électronique (type CD 6 Tacussel), relié à une cellule de conductimétrie, où 2 électrodes de 0,5 cm de côté en platine sont distantes de 0,5 cm.

Dosages dans le DMSO.

L'eau est remplacée par du DMSO fraîchement distillé, la soude par une solution N/20 en diméthylsodium dans le DMSO, préparée selon COREY et CHAYKOVSKY (23). Le conductimètre Tacussel est remplacé dans ce cas par un pont AOIP relié à un oscilloscope. Le pont est également relié à une cellule de conductimétrie Philips comprenant 2 électrodes de platine de 1 cm² distantes de 1 cm. La solution de diméthylsodium, conservée sous azote, est ajoutée au moyen d'une burette à piston.

1) A 135 °C. *Mesures avec le tosylate 1c.*

$$[\text{ROTs}] = 2,42 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$$

$$[\text{Base}] = 2,55 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$$

Durée (en h)	19,25	23,75	27,25	44
$10^6 k$	7,00	7,54	8,22	8,29

$$k = (7,76 \pm 0,53) \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

2) A 170 °C.

a) $[\text{ROTs}] = 2,63 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$
 $[\text{Base}] = 2,87 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$

Durée (en mn)	21	30	40	50	80	90
$10^4 k$	2,29	2,16	3,05	2,86	3,42	2,91

Pour les 4 dernières valeurs

$$k = (3,06 \pm 0,25) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

b) $[\text{ROTs}] = 2,63 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$
 $[\text{Base}] = 3,60 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$

Durée (en mn)	21	30	40	50	60	80
$10^4 k$	2,60	2,67	2,60	3,19	3,04	3,59

$$k = (2,94 \pm 0,41) \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$$

c) $[\text{ROTs}] = 2,63 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$
 $[\text{Base}] = 4,335 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$

Durée (en mn)	21	30	40	50	80	90
$10^4 k$	2,19	2,46	2,60	3,01	2,90	3,00

Pour les 4 dernières valeurs

$$k = (2,88 \pm 0,19) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

d) $[\text{ROTs}] = 2,16 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$
 $[\text{Base}] = 2,27 \text{ mole.l}^{-1}$

Durée (en mn)	10	25	30	45	60	77
$10^4 k$	2,50	2,02	3,17	2,23	3,35	2,91
Durée (en mn)	90	105	120	150	170	
$10^4 k$	3,34	3,99	3,53	3,04	3,60	

(Valeurs exclues: 10, 25, 45 mn.)

$$k = (3,37 \pm 0,34) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

Mesures avec le tosylate 4c.

A 170 °C.

$$[\text{ROTs}] = 2,16 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$$

$$[\text{Base}] = 2,27 \text{ mole.l}^{-1}$$

Durée (en mn)	10	25	30	45	60
$10^4 k$	1,32	2,02	2,56	1,75	2,13
Durée (en mn)	77	90	105	120	210
$10^4 k$	2,40	2,31	2,56	2,86	2,26

(Valeurs exclues pour les temps 10 et 45).

$$k = (2,39 \pm 0,27) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

$$\text{Effet isotopique: } \frac{kH}{kD} = 1,41 \pm 0,31.$$

Mesures avec le tosylate 5c.

A 170 °C

$$[\text{ROTs}] = 2,17 \times 10^{-2} \text{ mole.l}^{-1}$$

$$[\text{Base}] = 2,27 \text{ mole.l}^{-1}$$

Durée (en mn)	45	60	77	90	105
$10^4 k$	1,99	2,72	2,75	2,44	3,43

$$k = (2,67 \pm 0,52) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

$$\text{Effet isotopique: } \frac{kH}{kD} = 1,26 \pm 0,38.$$

Essais complémentaires.

1) Stabilité du tosylate 1c dans la collidine à 100 °C.

Une solution de tosylate 1c (100 mg) dans la collidine (10 ml) est portée à 100 °C pendant 24 h. Après refroidissement, on extrait à l'éther, lave à l'eau puis HCl 5 %, traite la solution de façon habituelle. On recristallise dans l'acétone le tosylate 1c (90 mg) homogène en plaque.

Une plaque sur couche mince a montré que le produit brut de chauffage ne contenait pas d'hydrocarbures en quantité suffisante pour être décelée.

2) Stabilité du tosylate 1c dans une solution de diméthylsodium dans le DMSO.

Une solution de tosylate 1c (100 mg) dans le benzène (15 ml) est traitée à 20 °C pendant 1 h, par une solution N/20 en diméthylsodium dans le diméthylsulfoxyde.

On extrait de façon usuelle. Pour le produit brut de réaction en chromatographie sur couche mince, on observe une seule tache dont le Rf correspond à celui du tosylate de départ. On n'observe pas de traces d'hydrocarbures.

On recristallise dans l'acétone le tosylate 1c (90 mg).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) P. FRANÇOIS et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 318.
- (2) J. LEVISALLES et J. P. PETE, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3747.
- (3) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.

- (4) E. LUND, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 1528.
- (5) a) E. L. ALEXANDER et A. MUDRAK, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 1810 et 3194; — b) R. T. ARNOLD, G. G. SMITH et R. M. DODSON, *J. org. Chem.*, 1950, **15**, 1256; — c) N. L. Mc NIVEN et J. READ, *J. chem. Soc.*, 1952, p. 2067; — d) A. MACCOLL, *Adv. Phys. organ. chem.*, 1965, **3**, 91.
- (6) A. ABAD, J. LEVISALLES et J. F. MOUCHARD, en préparation.
- (7) P. S. SKELL et W. L. HALL, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 1557.
- (8) M. S. SILVER, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 3482.
- (9) A. STEITWIESER, R. H. JAGOW, R. C. FAHEY et S. SUZUKI, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 2326.
- (10) W. H. SAUNDERS et K. T. FINLEY, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 1384.
- (11) V. J. SHINER et J. G. JEWETT, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 1383.
- (12) M. SVOBODA, J. ZAVADA et J. SICHER, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1967, **32**, 2104.
- (13) S. WINSTEIN et G. C. ROBINSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 169.
- (14) S. K. K. JAKTAR et C. M. DESHAPANDE, *J. Indian chem. Soc.*, 1960, **37**, 11.
- (15) D. J. CRAM, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 2129.
- (16) J. F. KING, R. C. PEWS et R. A. SIMMONS, *Canad. J. Chem.*, 1963, **41**, 2187.
- (17) P. S. SKELL et W. L. HALL, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2851.
- (18) Cf. E. L. ELIEL, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Mc Graw-Hill, New York, N. Y., 1962, pp. 237-239.
- (19) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.
- (20) J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et P. C. PHILIPPS, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 753.
- (21) Y. MAZUR et F. SONDHEIMER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 5220.
- (22) C. W. SHOPPEE et G. A. R. JOHNSTON, *J. chem. Soc.*, 1961, p. 3261; — G. BANCROFT, Y. M. Y. HADDAD et G. H. R. SUMMERS, *Ibid*, 1961, p. 3295.
- (23) E. J. COREY et M. CHAYKOVSKY, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 1345.
- (24) R. KOTANI, *Bull. chem. Soc. Japan*, 1966, **39**, 1767.
-

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*
Autorisation S. 7, Dépôt légal: N° 3917, 3^e trimestre 1968
Masson et C^{ie} éditeurs, Paris.

N° 439. — Stéréochimie.

XXIV. — Réactions d'élimination (III) (*),

Jacques LEVISALLES et Jean-Pierre PETE (**).

(Laboratoire de chimie organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, Nancy (***)
et Institut de Chimie, 1, rue Blaise-Pascal, Strasbourg.)

(Manuscrit reçu le 28.12.67.)

L'action du *t*-amylate de sodium dans le benzène sur les tosylates **1 b**, **2 b**, **5 b** et **6 b** est une réaction complexe. L'oléfine **3** qui se forme au cours de cette réaction résulte d'une élimination peu stéréosélective (78 % *syn* dans le cas de **5 b**, 39 % *syn* dans le cas de **6 b**). Au contraire le diméthylsulfoxyde réagit très simplement avec les tosylates **4 b** et **6 b** selon deux réactions :
a) Une attaque du soufre par l'anion, donnant l'alcool correspondant (**4 a** ou **6 a**) avec rétention de configuration.
b) Une élimination donnant l'oléfine **3**, qui est stéréospécifiquement *anti*.

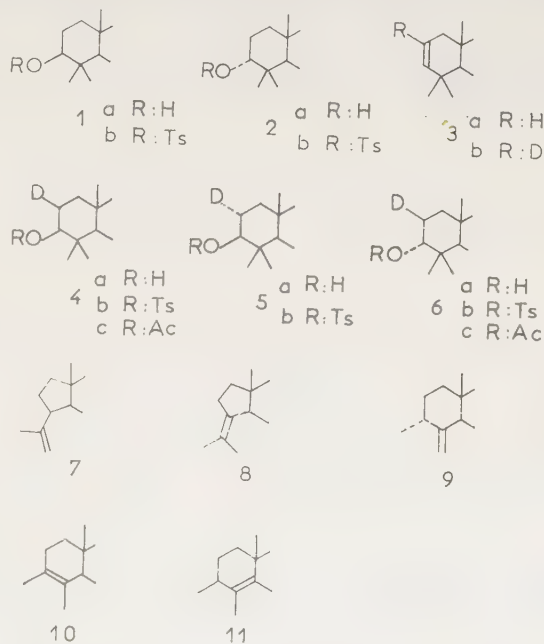
L'élimination d'acide *p*-toluène sulfonique à partir des tosylates **1 b**, et **2 b**, donnant l'oléfine **3 H**, a été examinée dans deux mémoires antérieurs (1, 2) en employant une base relativement faible, la *s*-collidine. Le présent mémoire rapporte une étude moins complète portant sur des bases fortes, le *t*-amylate de sodium dans le benzène (4) et le diméthylsulfoxyde ($\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3$) dans le diméthylsulfoxyde (5). L'étude de la stéréochimie de la réaction rendait nécessaire l'emploi de produits deutériés. Les alcools **4 a**, **5 a** et **6 a**, ainsi que les tosylates correspondants **4 b**, **5 b** et **6 b** ont été décrits antérieurement (3).

de la base sur le soufre du tosylate, et non sur le carbone C-3 (*) (vide *infra*).

Réaction avec le *t*-amylate de sodium.

La réaction est effectuée à l'ébullition d'une solution benzénique à peu près 1 M en base. La distribution des hydrocarbures et la stéréosélectivité de la réaction donnant **3** sont indiquées dans le tableau I.

Ce tableau indique que, malgré les conditions employées (solvant peu polaire, base forte), la réaction est très complexe. Plus de 50 % des produits se présentent sous forme de composés polaires, dont la structure n'a pu être déterminée en raison des difficultés de séparation. On a pu cependant isoler, dans le cas du tosylate **1 b**, l'alcool correspondant, **1 a**, ce qui peut être l'indice d'une attaque



(*) Stéréochimie XXIII, Réactions d'élimination II: réf. (1).
(**) Le travail présenté dans ce mémoire constitue une partie de la thèse de Jean-Pierre PETE (Nancy, 1966, n° 66-237): mémoires antérieurs: réf. (1, 2 et 3).
(***) Adresse à laquelle doivent être envoyées les demandes d'information. — Équipe de Recherche associée au CNRS.

(*) Une attaque sur le carbone est improbable en raison du caractère néopentylique du carbone C-3. Par ailleurs, le produit attendu serait l'éther *tertioamylique*, et non l'alcool.

TABLEAU I

Résultats de la réaction du *t*-amylate de sodium dans le benzène avec les tosylates.

Structure	Formule	Rdt % en oléfine	Pourcentages en hydrocarbures					Pourcentage d'élimination <i>syn</i> pour la formation de 3
			3	8	(4 + 9)	10	11	
3 β -OTs	1b	25 (*)	21	26	53	traces		78
3 β -OTs; 2 α -D	5b	25	18	34	46	1		
3 α -OTs	2b	45	60			30	10	39
3 α -OTs; 2 β -D	6b	50	56			34	10	

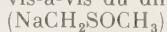
(*) On observe la formation de 19 % de l'alcool **1a**.

Par surcroît, la réaction n'est pas une élimination pure et simple, puisque l'on observe des produits de transposition (**7**, **8**, **9**, **10**, **11**). Enfin, pour l'élimination pure, donnant **3**, la réaction n'est pas stéréospécifique, puisque **5b** donne 78 % d'élimination *syn* [84 % dans la collidine (**1**)] et **6b**, 39 % d'élimination *syn* [60 % dans la collidine (**1**)].

La réaction avec le *t*-amylate de sodium dans le benzène n'est donc pas fondamentalement différente de la réaction dans la collidine (si l'on excepte la formation de l'alcool **1a**). Comme par ailleurs cette réaction se prête mal à une étude cinétique, en raison de la décomposition rapide de la base (ce qui interdit de savoir quelle base on utilise, *t*-amylate ou produits de dégradation), l'étude n'a pas été poursuivie plus avant (*).

Réaction avec le dimsyl-sodium.

La force des bases est considérablement augmentée lorsque l'on passe d'un solvant protonique ou d'un solvant peu polaire à un solvant aprotique dipolaire (7). Aussi a-t-il semblé intéressant d'examiner le comportement des tosylates précédents vis-à-vis du dimsylsodium



dans le diméthyl-sulfoxyde. Les résultats de cette étude, menée à 100 °C sur les tosylates **4b** et **6b** sont présentés dans le tableau II.

TABLEAU II

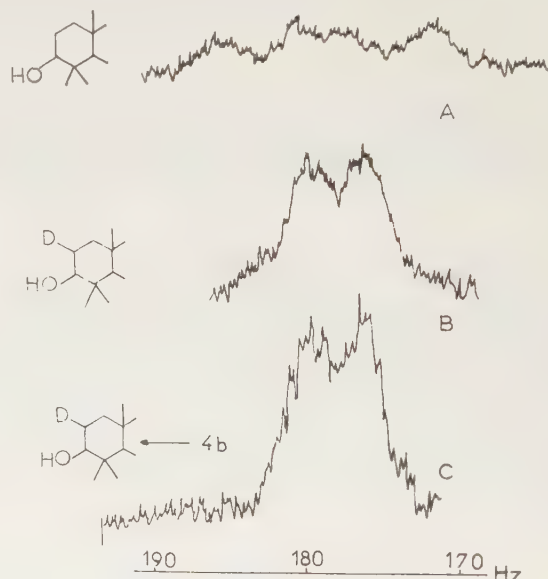
Résultats de la réaction du dimsylsodium dans le diméthylsulfoxyde avec les tosylates.

Structure	Formule	Rendement en produits		Pourcentage d'élimination <i>anti</i>
		Alcool (formule)	Oléfine 3	
3 β -OTs; 2 β -D.	4b	75 (4a)	25	98 % $\pm$ 2,5 %
3 α -OTs; 2 β -D.	6b	32 (6a)	68	98 % $\pm$ 2,5 %

Dans les deux cas on isole uniquement deux produits, l'alcool correspondant au tosylate (**4a** et **6a** respectivement) et l'oléfine **3**, à l'exclusion de tout autre. On remar-

(*) On notera que les présents résultats recourent les observations de KWART, TAKESHITA et NYCE (6) sur le tosylate d'*exo*-norbornyle deutérié: le méthyl-3 pentoxide-3 de potassium provoque une élimination, qui est 65 % *syn*.

quera que, dans les limites des erreurs expérimentales, la réaction d'élimination est totalement *anti*. Par ailleurs, on a vérifié que les alcools **4a** et **6a** avaient conservé la totalité du deutérium initialement présent dans les tosylates **4b** et **6b**. (cf les spectres de RMN; figures 1 et 2). La rétention du deutérium par les alcools et la haute stéréospécificité de la réaction rendent improbable un mécanisme E₁CB (8), qui admettrait comme premier intermédiaire un carbanion en C-2.

Fig. 1. — Spectres de RMN des alcools **1a** et **4a**: aspect du signal du proton en C-3.

A: alcool **1a**.
B: alcool **4a** avant tosylation.
C: alcool **4a** obtenu par la réaction du tosylate **4b** avec le dimsylsodium.

La façon la plus simple de rendre compte de la formation spécifique des alcools **4a** et **6a** est d'admettre que la base attaque le soufre du sulfonate. Ce type d'attaque n'est généralement pas pris en considération pour expliquer les réactions des sulfonates d'alcoyle, mais on peut remarquer qu'il a déjà été mis en évidence à plusieurs reprises (9-12).

On s'est borné dans le présent travail à vérifier deux points :

a) L'attaque sur le soufre est possible : le tosylate **1b**, traité par l'aluminohydruure de lithium, fournit exclusivement l'alcool **1a**; et non le diméthyl-4,4 (5 α) cholestane résultant d'une attaque sur le carbone (13, 14);

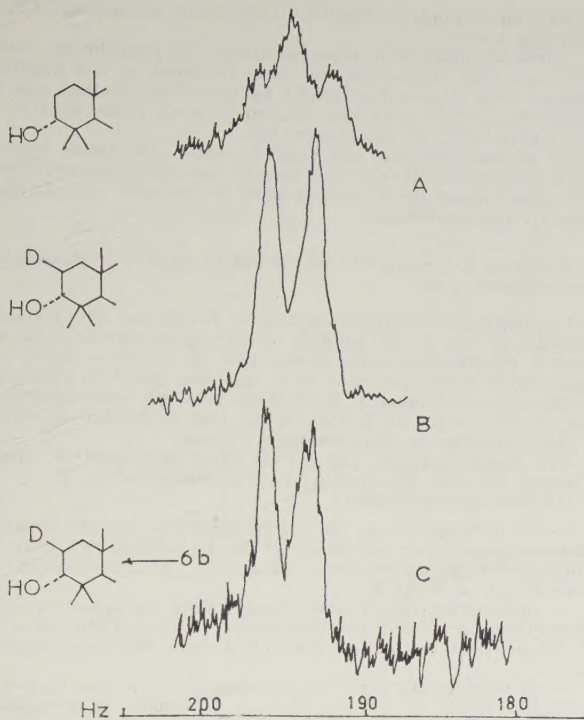
Réactions des tosylates avec le *t*-amylate de sodium.

Fig. 2. — Spectres de RMN des alcools **2a** et **6a** : aspect du signal du proton en C-3.

A : alcool **2a**.
B : alcool **6a** avant tosylation.
C : alcool **6a** obtenu par la réaction du tosylate **6b** avec le dimethylsodium.

b) l'attaque sur le carbone C-3 est à peu près inexistante : l'azoture de sodium [excellent nucléophile (15)] fonctionne comme une base vis-à-vis de **1b** dans le diméthylsulfoxyde, en donnant **3** (accompagné de faibles quantités de **7**, **9** et des traces de **8** et **10** probablement dues à l'acidité du milieu) à l'exclusion de tout autre produit.

Il paraît donc raisonnable d'admettre que l'alcool **1a**, mis en évidence dans les réactions du tosylate **1b** avec le *t*-amylate de sodium, provient également de l'attaque de la base sur le soufre.

Les résultats de cette étude montrent donc que, dans le diméthylsulfoxyde, en présence d'une base forte, la réaction suit deux chemins différents : l'élimination *anti* et l'attaque du soufre. Ces deux réactions devraient présenter une cinétique du deuxième ordre. Ce point est actuellement à l'étude.

Ce travail a été rendu possible grâce à une allocation du CNRS à l'un d'entre nous (J. P. P.). Les auteurs tiennent à remercier les professeurs OURISSON et FEDERLIN (Strasbourg) dans les laboratoires desquels une partie de ce travail a été effectuée, les docteurs B. C. DAS (Gif) et R. JACQUESY (Cambridge, Mass.) pour les spectres de masse et M^{lle} M. MUNIER pour les spectres de RMN.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Le procédé usuel d'isolement et la présentation des caractéristiques physiques sont décrits dans les références (3) et (16). Sauf mention contraire, les points de fusion sont pris sur platine chauffante, sous microscope; les déplacements chimiques en RMN sont exprimés en millièmes par rapport au TMS.

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Les analyses de deutérium ont été effectuées soit par spectroscopie de masse (désignée par SM), soit par la méthode du gradient de densité (désignée par GD) par M. J. NEMETH, Urban, Illinois, États-Unis.

On prépare une solution à peu près normale en *t*-amylate de sodium dans le benzène anhydre, en traitant de l'alcool *t*-amylique (10 ml) dans le benzène (100 ml) par un grand excès de sodium filé : on opère sous atmosphère d'azote et on chauffe à reflux pendant 48 h (4).

On chauffe ensuite à reflux pendant 24 h sous atmosphère d'azote le tosyloxy-3-diméthyl-4,4(5 α)-cholestane (500 mg) dans la solution benzénique de *t*-amylate de sodium (100 ml). Après refroidissement, on traite la solution de façon habituelle, évapore à sec et reprend le résidu à l'éther de pétrole. On filtre cette solution sur du gel de silice (30 g).

Cas du tosylate **3 β** **1b**.

L'éther de pétrole élue un mélange d'hydrocarbures (108 mg).

Le mélange benzène-éther (9-1) élue le diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanol-3 β , **1a** (72 mg) identifié à un échantillon authentique par son point de fusion (F = 154 °C), son point de fusion de mélange (F = 153-154 °C) et son spectre IR.

Les autres produits élués par l'éther et le méthanol, forment un mélange complexe (90 mg) qu'il n'a pas été possible de résoudre.

Le mélange d'hydrocarbures est rechromatographié sur gel de silice imprégnée de nitrate d'argent (20 g). L'éther de pétrole élue successivement des hydrocarbures que l'on identifie à des échantillons authentiques.

Le diméthyl-3,4 (5 α)-cholestène-3 **10** (2 mg);

le 5 (4 : 3) abéo-diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-3 (4) **8** (35 mg);

le diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 **3H** (20 mg);

le mélange des hydrocarbures **7** et **9** (50 mg).

On opère de la même façon pour **5b**.

Cas du tosylate-3 α **2b**.

L'éther de pétrole élue un mélange d'hydrocarbures (160 mg). L'éther élue un mélange très complexe de produits (120 mg) qu'il n'a pas été possible de résoudre.

Le mélange d'hydrocarbures a été rechromatographié sur gel de silice imprégnée de nitrate d'argent (20 g). L'éther de pétrole élue successivement :

le diméthyl-3,4 (5 α)-cholestène **10** (54 mg) identifié à un échantillon authentique;

le diméthyl-3,4-cholestène-4 **11** (16 mg) identifié à un échantillon authentique préparé par synthèse (2);

le diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 **3H** (90 mg) identifié à un échantillon authentique.

On opère de la même façon pour **6b**.

Décomposition du deutério-2 α -tosyloxy-3 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane **5b**.

Dosage de deutérium (GD).

Deutério-2 α -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanol-3 β **5a** :

1,68 $\pm$ 0,05 Atome D %.

Diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 :

1,36 $\pm$ 0,05 Atome D %.

Décomposition du deutério-2 β -tosyloxy-3 α -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane **6b**.

Dosage de deutérium. (GD).

Deutério-2 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanol-3 α **6a** :

1,67 $\pm$ 0,05 Atome D %.

Diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 **3** :

0,68 $\pm$ 0,03 Atome D %.

Réactions des tosylates avec le dimethylsodium dans le diméthyl sulfoxyde.

a) Décomposition du deutério-2 β -tosyloxy-3 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane **4b**.

On ajoute une solution de deutério-2 β -tosyloxy-3 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane **4b** (200 mg) dans le tétrahydrofurane (5 ml) à une solution normale en dimethylsodium dans le diméthyl sulfoxyde (5) (25 ml); puis on chauffe à 100 °C pendant 4 h sous atmosphère d'azote. Après refroidissement, la solution est traitée

de façon habituelle. Le résidu, après évaporation (195 mg) est repris par l'éther de pétrole et chromatographié sur gel de silice (20 g).

1) L'éther de pétrole élue les hydrocarbures (65 mg), que l'on filtre sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent (10 g); l'éther de pétrole élue l'huile minérale résiduelle (40 mg) qui maintenait en suspension l'hydruure de sodium, nécessaire à la préparation du diméthylsodium; on élue ensuite le diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 (25 mg), qu'on recristallise dans l'acétone et identifie à un échantillon authentique. F = 90 °C, F mélange = 89-90 °C.

Dosage du deutérium (SM).

Deutério-2 β -acétoxy-3 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane **4c**:
0,94 $\pm$ 0,03 atome de D.

Diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 **3**:

0,94 $\pm$ 0,03 atome de D.

2) Le benzène élue un mélange (15 mg) dans lequel on reconnaît en chromatographie sur couche mince le tosylate qui n'a pas réagi.

3) L'éther élue le deutério-2 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanol-3 β **4a** (75 mg) identifié à un échantillon authentique par son point de fusion (F = 154-155 °C), son point de fusion de mélange (F = 153-155 °C) et son spectre IR.

RMN: doublet à 3,15 ppm, J = 2,6 Hz.

Dosage de deutérium (S.M.): 0,92 $\pm$ 0,03 atome de D.

b) Décomposition du deutério-2 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane-tosylate-3 α **6b**.

On ajoute une solution de tosylate **6b** (185 mg) dans le toluène (10 ml) à une solution déminérale en diméthylsodium dans le diméthylsulfoxyde (20 ml), puis on chauffe à 100 °C pendant 1 h sous atmosphère d'azote. Après refroidissement, on traite le mélange réactionnel de façon habituelle. Après évaporation à sec, le résidu est repris par l'éther de pétrole et chromatographié sur gel de silice (30 g).

1) L'éther de pétrole élue un mélange que l'on filtre sur gel de silice imprégnée de nitrate d'argent: l'huile minérale résiduelle (17 mg) qui maintenait en suspension l'hydruure de sodium, nécessaire à la préparation du diméthylsodium, est élue d'abord.

On obtient ensuite du diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 **3**, que l'on recristallise dans l'acétone pour obtenir le produit pur (88 mg) identifié à un échantillon authentique par son point de fusion (F = 90 °C), son point de fusion de mélange (F = 89-90 °C) et son spectre IR.

2) Le mélange éther de pétrole-éther (7-3) élue le deutério-2 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanol-3 α **6a** (40 mg) que l'on recristallise dans le méthanol et identifie à un échantillon authentique par son point de fusion (F = 146 °C), son point de fusion de mélange (F = 146 °C) et son spectre IR.

RMN: doublet à 3,25 ppm, J = 3 Hz.

Dosage de deutérium (S.M.).

Acétoxy-3 α -deutéro-2 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane **6c**:

0,94 $\pm$ 0,03 atome de D.

Diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 formé **3**:

moins de 0,03 atome de D.

Expériences complémentaires.

1) Réduction du tosylate-3 β **1b** par l'aluminohydruure de lithium. On traite une solution de tosylate-3 β **1b** (230 mg) dans le tétrahydrofurane anhydre (70 ml) par un excès d'aluminohydruure

de lithium (250 mg) en chauffant à reflux sous atmosphère d'azote, pendant 1 nuit.

Après isolement de la façon habituelle, on recueille un produit (160 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol, et qui fournit le diméthyl-4,4 (5 α)-cholestanol-3 β **1a** (120 mg), identifié par son point de fusion (F = 152-153 °C), son point de fusion de mélange (F = 151-153 °C) et son spectre IR.

En chromatographie sur couche mince, une tache apparaît avec le front du solvant, il n'a pas été possible cependant d'obtenir suffisamment de ce produit pour le comparer avec le diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane.

2) Action de l'azoture de sodium sur le tosyloxy-3 β -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane **1b**.

On ajoute une solution de tosylate-3 β **1b** (100 mg) dans le toluène anhydre (2 ml) à une solution d'azoture de sodium (190 mg) dans le diméthyl sulfoxyde (8 ml), puis on chauffe à 100 °C sous atmosphère d'azote pendant 48 h. On laisse refroidir, puis traite le mélange réactionnel de façon habituelle. En chromatographie sur couche mince, on remarque que tout le produit de départ a été transformé en hydrocarbures (70 mg).

Par chromatographie sur gel de silice imprégnée de nitrate d'argent on isole du diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2, **3**.

On élue successivement:

— un mélange (2 mg) de 2 hydrocarbures qui possèdent en chromatographie sur couche mince des Rf identiques à ceux des diméthyl-3,4 (5 α)-cholestène-3 **10** et 5 (4:3) abeo diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-3 (4) **8**;

— du diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 **3** (48 mg) que l'on recristallise dans l'acétone et identifie par son point de fusion (F = 89-90 °C), son point de fusion de mélange (F = 89-90 °C) et son spectre IR;

— un mélange (12 mg) d'hydrocarbures plus retenu lors de la chromatographie et qui n'a pas été caractérisé (probablement **7** et **9**).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. LEVISALLES et J. P. PÊTE, mémoire précédent.
- (2) J. LEVISALLES et J. P. PÊTE, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3747.
- (3) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PÊTE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
- (4) J. M. CONIA, *Bull. Soc. chim.*, 1950, p. 533.
- (5) E. J. COREY et M. CHAYKOVSKY, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 866; 1965, **87**, 1345; — G. G. PRICE et M. C. WHITING, *Chem. and Ind.*, 1963, p. 775.
- (6) H. KWART, T. TAKESHITA et J. L. NYCE, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 2606.
- (7) A. J. PARKER, *Quart. Rev.*, 1962, **16**, 163.
- (8) P. S. SKELL et C. R. HAUSER, *J. amer. chem. Soc.*, 1945, **67**, 1661.
- (9) C. A. BUNTON et Y. F. FREI, *J. chem. Soc.*, 1951, p. 1872.
- (10) F. C. CHANG, *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 305.
- (11) E. D. M. EADES, D. H. BALL et L. LONG, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 3579; *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 1159.
- (12) D. R. CHRISTMAN et S. OAE, *Chem. and Ind.*, 1959, p. 1251.
- (13) H. SCHMID et P. KARRER, *Helv. chim. Acta*, 1949, **32**, 1371.
- (14) M. E. WALL et S. SEROTA, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 1747.
- (15) R. GOUTAREL, A. CAVE, L. TAN et M. LEBŒUF, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 646.
- (16) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.

